

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

SUR LES RELATIONS QUI EXISTENT Entre la tuberculose humaine et la tuberculose aviaire.

PAR M. NOCARD

Communication faite au 4^e congrès de la tuberculose, le 30 juillet 1898.

On ne conteste plus l'identité de la tuberculose chez toutes les espèces de mammifères. On discute encore sur les rapports qui existent entre les bacilles de la tuberculose de l'homme et de la tuberculose aviaire. Avec Rivolta, Maffucci, Straus et Gamaléia, beaucoup d'auteurs en font deux espèces microbiennes distinctes; leurs arguments peuvent se résumer ainsi :

1° L'aspect des cultures est très différent; celles de la tuberculose humaine sont sèches, écailleuses, difficiles à dissocier; celles de la tuberculose aviaire sont molles, grasses, onctueuses, plissées, elle s'étalent facilement sans pression notable: elles poussent encore à 43°, température à laquelle cesse de cultiver le bacille humain;

2° On ne réussit pas d'ordinaire à transmettre aux poules la tuberculose des mammifères, quel que soit le procédé d'inoculation mis en œuvre. D'autre part, certains mammifères sont réfractaires à la tuberculose aviaire; le chien est de ce nombre; le cobaye résiste à l'inoculation sous-cutanée de la tuberculose aviaire et, quand il succombe à l'inoculation intra-péritonéale, il présente des lésions très différentes de celles que provoque le bacille humain.

A ces arguments on peut objecter: que, malgré la différence de leur aspect, les cultures de tuberculose humaine ou aviaire donnent une tuberculose identique; qu'on réussit parfois à rendre les poules tuberculeuses en leur inoculant de la tuberculose

humaine, et que cette tuberculose est inoculable en série (Bollinger, Koch, Nocard, Cadiot, Gilbert et Roger, Courmont et Dor); qu'il est des mammifères aussi sensibles à la tuberculose aviaire qu'à la tuberculose humaine, et qu'après un petit nombre de passages, les lésions de l'une et de l'autre sont identiques. C'est le cas pour le lapin.

J'ai montré qu'il en est de même pour le cheval. Le cheval, si résistant à la tuberculose expérimentale, devient assez fréquemment tuberculeux dans les conditions naturelles. Mais la tuberculose affecte, chez lui, deux formes cliniques bien distinctes : dans l'une de ces formes, de beaucoup la plus fréquente, la lésion frappe primitivement les organes de la cavité abdominale : intestins, ganglions mésentériques et sous-lombaires, rate, foie, reins, etc.; quand les poumons sont pris, c'est à la dernière période de la maladie, et la lésion pulmonaire est toujours de date manifestement récente. Dans l'autre forme, au contraire, la lésion pulmonaire est primitive; elle est d'ailleurs de forme très variée et elle ne se propage que très tard aux organes abdominaux. Il y a longtemps déjà que j'ai indiqué les signes différentiels de ces deux formes de la tuberculose du cheval; j'ai pu, tout récemment, établir l'étiologie de ces deux formes cliniques si différentes; tandis que la tuberculose pulmonaire primitive est provoquée par un bacille identique à celui de la tuberculose humaine ¹, c'est un bacille du type aviaire, assez profondément modifié par son passage dans l'organisme du cheval, qui provoque la forme abdominale de la tuberculose du cheval.

Le cheval et le lapin ne sont pas les seuls mammifères capables de contracter la tuberculose aviaire; j'ai pu étudier, il y a quelques années, des crachats tuberculeux dont l'inoculation, rapidement mortelle pour le lapin, tuait rarement le cobaye; mais les cobayes qui succombaient à l'inoculation de ces crachats présentaient à l'autopsie des lésions se rapprochant beaucoup de celles de la tuberculose aviaire. J'ai pu obtenir des cultures de ce bacille, en ensemençant largement de la pulpe de rate de lapins morts après inoculation intra-veineuse; ces cultures étaient identiques à celles de la tuberculose aviaire. Toutefois les poules inoculées avec ces cultures résistent pour la plu-

1. 2^e Congrès de la tuberculose, 1891.

2. *Bulletin de la Soc. cent. de méd. vét.*; 1896, pages 249 et suivantes.

part, quel que soit le procédé d'inoculation mis en œuvre; mais celles qui succombent ont des lésions semblables à celle de la maladie naturelle; dans ce cas encore, le passage par l'organisme humain a profondément modifié la virulence du bacille.

Drüse, Pansini, Johné ont publié des observations analogues, recueillies tant sur l'homme que sur les bovidés.

Il existe d'autre part un certain nombre de faits bien observés s'appliquant à des basses-cours où la tuberculose est apparue plusieurs mois après qu'on les avait confiées aux soins de personnes phthisiques; il paraît évident que les volailles s'étaient infectées en ingérant des crachats tuberculeux.

D'autres faits analogues concernent des poules élevées dans des abattoirs où on les laissait picorer sur les viandes saisies, dont les viscères tuberculeux forment toujours la plus grande partie. Je sais bien que Straus et Wurtz n'ont pas réussi à rendre tuberculeuses des poules auxquelles ils ont fait ingérer des quantités énormes de crachats de phthisiques; de mon côté, je n'ai pas été plus heureux en empruntant la matière ingérée à des vaches, des porcs ou des chevaux tuberculeux.

Mais est-on bien sûr de réaliser expérimentalement toutes les conditions de la contagion naturelle? L'expérience ne porte jamais que sur un petit nombre de sujets, tandis que, dans les cas cités, les basses-cours infectées en comptaient un nombre considérable, plusieurs centaines pour la plupart. Qu'un seul sujet, en état de moindre résistance, se soit laissé envahir par les bacilles provenant de l'homme ou du bœuf, et l'on conçoit que ces bacilles, acclimatés à l'organisme de la poule, se soient ensuite transmis plus aisément aux autres habitants de la basse-cour.

Bien souvent je me suis entretenu de cette question avec mon vieil ami, le si regretté professeur Straus; je ne suis jamais parvenu à ébranler sa conviction: « J'admets volontiers, me disait-il, la réalité des faits que vous invoquez; le lapin, le cheval, le bœuf, l'homme lui-même peuvent prendre la tuberculose aviaire, comme la tuberculose humaine. Cela prouve-t-il que ces tubercules soient identiques? Quand vous aurez transformé le bacille humain en bacille aviaire, je m'avouerai convaincu! »

Je crois y être parvenu.

Voici comment :

On sait tout le parti qu'ont tiré MM. Metchnikoff, Roux et Salimbeni, dans leur beau travail sur la toxine cholérique, des cultures *in vivo* en sacs de collodion. Cette ingénieuse méthode nous a permis tout récemment d'obtenir en culture pure le microbe de la péripneumonie contagieuse des bêtes bovines, qui s'était jusqu'ici dérobé à toutes les recherches. J'ai eu l'idée de l'appliquer à l'étude du bacille de Koch. Cette étude est loin d'être achevée; elle m'a cependant déjà donné quelques résultats précis en ce qui concerne l'objet de ma communication. Je rappellerai brièvement les principes de la méthode.

On prépare des petits sacs de collodion à paroi très mince; après les avoir stérilisés à l'autoclave on les emplit de bouillon, ensemencé au préalable avec le microbe ou le liquide virulent à étudier; on les ferme exactement; puis on les introduit dans le péritoine d'un animal neuf, cobaye, lapin, chien, mouton, vache, poule, etc... On apprend vite à exécuter purement toutes ces manipulations, et, pas un instant, l'animal ne paraît souffrir, soit de l'opération, soit de la présence des sacs dans la cavité péritonéale.

Après un temps variable, depuis quelques jours jusqu'à plusieurs mois, suivant la nature du microbe étudié, on sacrifie l'animal; on trouve le sac logé en quelque coin de la cavité péritonéale, enveloppé d'une couche plus ou moins épaisse de fibrine et de cellules, ou de tissu fibreux jeune, dont on l'énuclée aisément.

Quand l'animal d'expérience et le liquide de culture ont été convenablement choisis, on obtient des résultats surprenants qu'il est pourtant facile d'interpréter.

La paroi de collodion offre une barrière infranchissable aux microbes comme aux cellules; les microbes ne peuvent sortir du sac, mais ils peuvent s'y multiplier en toute sécurité, car, les cellules ne pouvant y pénétrer, ils sont à l'abri de la phagocytose. D'autre part, cette paroi inaccessible aux microbes et aux cellules est perméable aux liquides comme aux substances dissoutes; elle forme une membrane osmotique parfaite; à son niveau s'établissent des échanges qui modifient profondément la composition primitive du liquide emprisonné: des substances élaborées par le microbe peuvent diffuser au dehors, et, quand elles sont suffisamment actives, elles peuvent entraîner la mort du sujet ou des

accidents d'intoxication plus ou moins graves, sans qu'un seul microbe ait envahi les tissus; en tout cas, c'est une condition favorable à la culture, l'auto-intoxication microbienne s'en trouvant diminuée, sinon supprimée; enfin, des produits venus de l'organisme du sujet pénètrent dans le sac qui peuvent être favorables ou non à la culture du microbe; en tout cas, la pénétration de ces produits ne se fait que lentement, graduellement; peu à peu, le microbe s'accoutume à ce nouveau milieu et, quand on le tire du sac qui l'a protégé contre l'action phagocytaire, il est beaucoup mieux armé pour se développer dans le milieu, primitivement hostile ou réfractaire, que représentait l'animal incubateur.

Partant de ces données, j'ai essayé d'obtenir des cultures du bacille de la tuberculose humaine, en sacs de collodion insérés dans le péritoine de la poule.

Pour y réussir, il m'a fallu : 1° emplir mes sacs d'une émulsion épaisse de culture jeune, obtenue de préférence sur une pomme de terre glycinée; 2° n'ouvrir les sacs qu'après un délai *minimum* de 4 mois (plus est longue la durée du séjour dans le péritoine, plus sont accusées les modifications éprouvées par le bacille mis en incubation); 3° enfin, opérer à chaque fois sur un assez grand nombre de poules, la rupture du sac étant d'autant plus à craindre que l'expérience doit se prolonger davantage.

On trouvera à la fin de ce travail le résumé de mes expériences, de celles au moins que j'ai pu mener à bien avant le Congrès.

Quand on sacrifie l'animal incubateur, pour lui reprendre le sac qu'on lui avait confié, ce sac apparaît d'ordinaire affaissé, plus ou moins complètement vide de liquide; il ne renferme plus qu'une sorte de limon plus ou moins épais, formé uniquement de bacilles de Koch.

Ces bacilles sont encore vivants d'ordinaire; ensemencés largement sur pomme de terre ou sur gélose glycinées, ils donnent le plus souvent une culture assez maigre, en colonies isolées, dont le repiquage réussit mieux et plus vite. Chose curieuse, quand le sac de collodion a séjourné longtemps dans le péritoine de la poule, les cultures qu'on en obtient offrent tous les caractères du type aviaire : elles sont molles, grasses, onctueuses, plissées, faciles à dissocier; elles s'étalent aisément sur tous les milieux.

Les caractères du bacille originel se sont donc profondément modifiés au contact des humeurs de la poule. Qu'est-il advenu de sa virulence?

Inoculé sous la peau, le cobaye résiste : il se forme parfois au point d'inoculation un petit abcès, qui s'ouvre spontanément et qui se cicatrise de même; parfois aussi le ganglion voisin s'hypertrophie et s'indure; mais là se borne tout le mal. Le cobaye reste bien portant; il gagne du poids, et, quand on le sacrifie, on ne trouve à l'autopsie aucune lésion appréciable.

Si l'inoculation est faite dans le péritoine, elle entraîne dans plus de la moitié des cas la mort; à l'autopsie, on trouve de l'ascite fibrineuse, parfois un semis de granulations caséeuses du péritoine, plus souvent de petits foyers purulents bacillaires de l'épiploon, presque toujours une rate élargie en tous sens, rouge, molle, friable, infiltrée de quelques gros nodules arrondis, blancs, caséeux ou purulents. Jamais on n'observe ces dégénérescences si accusées qui caractérisent le *type Villemain* de la tuberculose du cobaye. Le poumon et le foie sont presque toujours indemnes.

En somme, ces lésions se rapprochent beaucoup de celles que provoque l'inoculation de la tuberculose aviaire.

Le lapin, inoculé dans la veine de l'oreille, meurt rapidement, en 6 à 10 semaines au plus; il est très amaigri; il présente à l'autopsie une tuberculose miliaire intense plus accusée tantôt sur le poumon, tantôt sur la rate; — inoculons un peu de pulpe de cette rate à un deuxième lapin, par la même voie; celui-ci mourra beaucoup plus vite, avec des lésions de septicémie tuberculeuse, sans granulations apparentes, la pulpe du foie, de la rate et de la moelle des os constituant comme une culture pure, d'une richesse invraisemblable, de bacilles de Koch.

Ces résultats sont identiques à ceux que donne l'inoculation intraveineuse des cultures ou des produits de la tuberculose aviaire.

Les poules, au contraire, résistent à l'inoculation du contenu du sac, quel que soit le procédé mis en œuvre, ingestion, inoculation péritonéale ou intraveineuse.

Il semble donc que les modifications qu'a éprouvées le bacille, et dont témoignent l'aspect de ses cultures et les effets de son inoculation au cobaye et au lapin, ne suffisent pas à le rendre capable de surmonter la résistance de la poule.

Peut-être y parviendrait-on en multipliant les passages en sacs de collodion, ce qui équivalait à doubler ou à tripler la durée du séjour du bacille au contact des humeurs de la poule, mais à l'abri de ses phagocytes ?

Emplissons donc de nouveaux sacs de collodion avec de la culture jeune provenant des premiers sacs, et confions-les au péritoine de poules nouvelles. Après 4, 5 ou 6 mois, nous les retrouverons, comme précédemment, à demi-pleins d'un mortier bacillaire dont l'étude expérimentale conduira à des résultats à peu près analogues à ceux déjà obtenus. — L'ensemencement donne, plus sûrement et plus vite, des cultures identiques à celles de la tuberculose aviaire. — L'inoculation au cobaye et au lapin provoque des lésions se rapprochant davantage de celle du type aviaire. — Elle reste encore sans effet sur les poules.

Répétons une troisième fois l'expérience ; cette fois nous toucherons au but. Le sédiment bacillaire, extrait du sac après un séjour de 6 à 8 mois dans le péritoine de la poule, sera devenu capable de tuer la poule (inoculée dans les veines ou dans le péritoine) avec des lésions identiques à celles de la maladie naturelle.

Dans l'une de mes expériences, cette transformation de la virulence du bacille s'est faite tout naturellement et beaucoup plus vite que je ne le disais tout à l'heure :

Le 11 janvier 1897, un coq vigoureux reçoit dans le péritoine un sac de collodion plein d'une culture jeune de tuberculose bovine. (Ces cultures, provenant d'une mammité tuberculeuse, ont tous les caractères de la tuberculose humaine, elles tuent cobayes et lapins avec des lésions identiques ; elles sont sans action appréciable sur les poules.)

Longtemps bien portant, vigoureux et gros, ce coq se mit tout à coup à maigrir ; c'était vers la fin de septembre ; sa crête pâlisait et tombait sur le côté, flasque et molle. Cet état s'aggravant et la fin semblant prochaine, je sacrifiai le coq le 28 octobre 1897, près de 10 mois après l'insertion du sac.

A l'autopsie, je trouvai, au niveau du testicule gauche, une masse irrégulière, du volume d'un œuf de pigeon, d'aspect sarcomeux, semée de petits foyers caséux pleins de bacilles. Le péritoine était couvert de granulations tuberculeuses, grisâ-

tres ou à peine caséuses dans la partie centrale ; le foie et la rate, triplés de volume, étaient farcis de semblables granulations. Au centre de la tumeur, je retrouvai le sac de collodion, largement fissuré au point où il est soudé à son ajutage de verre. Il ne me paraît pas douteux que le sac s'était rompu tardivement, à une époque où les bacilles, habitués à vivre et à pulluler au contact des humeurs de la poule, ont pu résister à l'action phagocytaire de ses cellules et donner naissance aux lésions tuberculeuses relativement récentes que l'autopsie a révélées.

On ne saurait prétendre que ce coq était déjà tuberculeux lors de l'insertion du sac, c'est-à-dire près de dix mois avant la mort ; sa longue survie, l'âge récent des lésions observées, lesquelles procèdent manifestement de la tumeur formée autour du sac rompu, éloignent déjà cette hypothèse. Mais ce qui la ruine définitivement, c'est que deux poules inoculées, l'une dans la veine du bras, l'autre dans le péritoine, avec une dilution de pulpe de la rate du coq tuberculeux, sont restées bien portantes et ne présentaient aucune lésion, quand on les sacrifia les 12 mai et 28 juillet 1898. — Si la lésion inoculée avait été d'origine aviaire, ces 2 poules seraient devenues rapidement tuberculeuses.

Messieurs, j'espère vous avoir convaincus qu'il est possible de donner au bacille de la tuberculose humaine les caractères biologiques et la virulence qui caractérisent le bacille de la tuberculose aviaire ; dès lors, vous conclurez avec moi que ces deux bacilles, si différents en apparence, ne sont cependant que deux variétés d'une même espèce.

APPENDICE

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Premier passage.

Le 22 avril 1896, trois sacs de collodion, remplis de culture de tuberculose humaine sur pomme de terre glycinée (culture âgée d'un mois), sont insérés dans le péritoine de trois poules (nos 1, 2 et 3).

POULE N° 1, sacrifiée le 15 septembre. Le sac, intact, vide de liquide, renferme une sorte de mortier, épais, grisâtre, formé uniquement de bacilles granuleux.

Avec ce produit, on ensemente 3 pommes de terre glycélinées et 3 tubes de gélose glycélinée, et l'on inocule 2 cobayes, 2 poules, 1 lapin.

Résultats : Une seule pomme de terre a donné quelques maigres colonies, blanchâtres et verruqueuses, de bacilles de Koch. Repiquées sur pommes de terre après 6 semaines, ces colonies n'ont pas donné de nouvelles cultures.

Un des cobayes (inoculé sous la peau de la cuisse) a eu un petit abcès bacillaire au point inoculé et un peu d'induration du ganglion du pli du flanc ; il est resté bien portant, vigoureux et gras. Sacrifié le 10 décembre, il a été trouvé indemne de toute lésion.

L'autre cobaye (inoculé dans le péritoine) a maigri rapidement ; il est mort le 2 novembre, avec des foyers caséux bacillaires de l'épiploon, une rate élargie, rouge, friable, infiltrée de gros nodules arrondis, blanchâtres, purulents, riches en bacilles ; — rien d'apparent au foie ni au poumon.

Le lapin a succombé le 27 novembre, ayant perdu plus du tiers de son poids ; à l'autopsie, rate énorme, molle, pleine d'un fin piqueté blanchâtre ; sa pulpe fourmille de bacilles. Les 2 poumons présentent un petit nombre de tubercules miliaires, gris avec un point central opaque. — Rien d'apparent au foie.

Les 2 poules sont restées bien portantes ; elles ont augmenté de poids. Sacrifiées le 8 février 1897, elles n'ont présenté aucune lésion apparente.

POULE N° 2, sacrifiée le 12 novembre 1896. Sac rompu ; débris englobés dans du tissu fibreux jeune où l'examen bactériologique permet à peine de retrouver de petits amas bacillaires.

POULE N° 3, sacrifiée le 20 décembre 1876. Sac vide de liquide ; parois couvertes d'une sorte de limon grisâtre formé uniquement de bacilles de Koch.

Ensemencé 3 pommes de terre glycélinées et 3 tubes de gélose glycélinée.

Inoculé 2 cobayes, l'un sous la peau de la cuisse, l'autre dans le péritoine ; 2 poules, l'une dans la veine du bras, l'autre dans le péritoine ; 4 lapin, dans la veine marginale de l'oreille.

Résultats : 2 pommes de terre et 1 tube de gélose ont donné de nombreuses colonies, dont le repiquage a provoqué une culture abondante et rapide, ayant tous les caractères de la tuberculose aviaire : couche épaisse, grasse, plissée, s'étalant très facilement.

Comme dans la série précédente, les 2 poules sont restées indemnes ; il en a été de même du cobaye inoculé sous la peau.

L'autre cobaye est mort, étique, le 26 janvier 1897, avec de l'ascite et de la pleurésie, un boudin épiploïque infiltré de foyers caséux bacillaires, une rate énorme, rouge, molle, avec 5 ou 6 gros nodules arrondis, blanchâtres, pleins de pus caséux, assez liquide, très riche en bacilles.

Le lapin a succombé, très maigre, le 14 février, avec une rate agrandie dans tous les sens, molle, friable, comme piquetée de fines granulations blanchâtres. La pulpe de la rate et la moelle des os longs, examinées par frottis, semblent une culture pure de bacilles de Koch, d'une richesse invraisemblable.

Deuxième passage.

Le 21 janvier 1897, 2 sacs de collodion, remplis de bacilles donnés par la culture sur pommes de terre du 27 décembre 1896, sont insérés dans le péritoine de deux poules. (Nos 4 et 5).

POULE N° 4, sacrifiée le 20 mai 1897. Sac affaissé, mais intact; parois couvertes d'une couche épaisse et visqueuse formée de bacilles de Koch, longs, flexueux et granuleux.

Ensemencé 2 tubes de pomme de terre glycinée et 2 tubes de gélose glycinée.

Inoculé 2 cobayes (peau et péritoine), 2 poules (péritoine et veine) et 1 lapin (veine de l'oreille).

Résultats : Cultures assez riches sur tous les tubes ensemencés, épaisses, molles, grasses, plissées, s'étalant sans difficultés, ayant en un mot tous les caractères du type aviaire.

Comme précédemment, les 2 poules et le cobaye inoculé sous la peau sont restés indemnes.

Le cobaye inoculé dans le péritoine est mort le 15 juillet avec de l'ascite, une rate élargie en tous sens, rouge, molle, friable, sans nodules ou foyers de dégénérescence apparents; la pulpe examinée par frottis renfermait de nombreux bacilles.

Le lapin inoculé dans la veine de l'oreille est devenu rapidement squelettique; il a succombé le 11 juillet à une véritable septicémie tuberculeuse accusée par une rate énorme (17 grammes), molle et friable, pleine de bacilles, comme d'ailleurs la pulpe du foie et la moelle osseuse.

POULE N° 5, sacrifiée le 13 juillet.

Sac intact, à demi plein d'une sorte de mortier bacillaire.

Fait cultures.

Inoculé, comme précédemment, 2 cobayes, 2 poules, et lapin.

Comme précédemment, les cultures ont montré tous les caractères de la tuberculose aviaire.

Les 2 poules et le cobaye inoculé sous la peau ont résisté.

Seuls ont succombé: le lapin (16 août) et le cobaye inoculé dans la péritoine (29 août), avec des lésions analogues à celles déjà décrites, lésions très différentes de celles provoquées par le bacille humain, très analogues au contraire à celles dues au bacille aviaire.

Troisième passage.

Avec l'une des cultures sur pomme de terre glycinée ensemencée le 13 juillet, on emplit 2 sacs de collodion que l'on insère le 11 août 1897 dans le péritoine de 2 poules (nos 6 et 7).

POULE N° 6, sacrifiée le 24 décembre 1897.

Sac intact, à demi plein d'une sorte de mortier, gris jaunâtre, formé uniquement de bacilles de Koch, longs, flexueux et granuleux.

Fait cultures et inoculations.

Résultats : Tous les ensemencements faits sur gélose et pommes de terre

glycérinées ont été fertiles et ont donné des cultures ayant les caractères du type aviaire.

Le cobaye inoculé sous la peau est resté indemne ; le cobaye inoculé dans le péritoine est mort le 3 mars, très amaigri, avec un petit nombre de foyers caséux épiploïques et une rate élargie dans tous les sens, rouge, molle, friable, sans nodules ou foyers de dégénérescence.

Le lapin a succombé le 29 janvier, ayant perdu les $\frac{2}{3}$ de son poids, avec une rate énorme, noirâtre, molle et friable. — La pulpe de la rate, celle du foie, la moelle des os renfermaient une quantité considérable de bacilles.

Des 2 poules, celle inoculée dans le péritoine est restée bien portante ; sacrifiée le 21 mai 1898, elle n'a présenté aucune lésion tuberculeuse. Au contraire, celle inoculée dans la veine du bras a succombé très amaigrie, le 2 mars, avec une tuberculose miliaire intense du foie, de la rate et de la moelle des os. Deux autres poules, inocuées le jour même, par injection intraveineuse d'une dilution légère de pulpe de rate, sont mortes avec des lésions identiques, mais plus fines et plus confluentes, l'une le 16 avril, et l'autre le 22 avril.

POULE n° 7, sacrifiée le 4 mars 1898.

Sac intact très affaîssé ; parois recouvertes d'un enduit épais, visqueux, formé uniquement de bacilles longs, flexueux et granuleux.

Les 3 pommes de terreensemencées ont donné de riches cultures type aviaire.

1 poule (inoculée dans la veine du bras) est morte le 20 mai, avec une hypertrophie considérable du foie et de la rate, sans tubercules apparents ; mais l'examen bactériologique a montré dans la pulpe des organes et dans la moelle des os longs une véritable culture pure, extrêmement riche, de bacilles de Koch. Une autre poule, inoculée le même jour dans le péritoine, a été sacrifiée le 24 juillet très amaigrie, la crête pâle, la respiration anhéante ; l'autopsie a montré une tuberculose miliaire intense du foie et de la rate, identique à celle de la maladie naturelle.

3^{me} SÉRIE D'EXPÉRIENCES¹

Le 11 janvier 1897, on insère dans le péritoine des poules n° 8, 9 et 10 un sac de collodion rempli de culture de tuberculose bovine (provenant d'une mammite tuberculeuse)ensemencée le 15 décembre 1896 sur pommes de terre glycérinées.

POULE n° 8, sacrifiée le 20 mai ; sac intact, vide de liquide ; parois enduites d'une couche épaisse et grisâtre de bacilles tuberculeux.

Fait cultures et inoculations.

Un des 3 tubes de pommes de terreensemencés présente, après un mois de séjour à l'étuve, quelques colonies saillantes, verruqueuses, de bacilles de Koch ; ces colonies semblent plus grasses et plus faciles à dissocier que celles des cultures originelles.

1. Je ne fais que mentionner une 2^e série d'expériences, conçue sur le même plan que la première, mais dont les résultats ont été entièrement négatifs ; 2 sacs sur 3 s'étaient rompus ; le 3^e était intact, mais entièrement vide ; les bacillesensemencés avaient perdu toute végétabilité et toute virulence ; d'ailleurs ils provenaient d'une culture sur bouillon sans doute trop vieille.

Réensemencées sur de nouvelles pommes de terre glycinées, elles poussent plus vigoureusement et donnent, en moins d'un mois, une couche épaisse, grasse, visqueuse et plissée, semblable en un mot aux cultures de tuberculose aviaire.

Un cobaye inoculé sous la peau de la cuisse a un gros abcès caséux qui s'est ouvert spontanément et s'est cicatrisé de même au bout de quelques semaines. Le ganglion du pli du flanc, d'abord hypertrophié et induré, puis obscurément fluctuant, a donné, à la ponction, un pus caséux très riche en bacilles. L'animal, resté gras et vigoureux, a été sacrifié le 11 août : à part le ganglion prépelvien correspondant, qui s'est montré hypertrophié, induré et caséux dans sa partie centrale, on n'a relevé à l'autopsie aucune lésion appréciable.

Un 2^e cobaye inoculé dans le péritoine est mort, très amaigri, le 2 juillet : il avait de l'ascite fibrineuse, une éruption de petits foyers caséux sur le péritoine et dans l'épiploon, une rate large, rouge, molle, infiltrée de gros nodules purulents et bacillaires.

Un lapin, inoculé dans la veine de l'oreille, succombait le 27 juillet, avec une tuberculose miliaire intense de la rate et du poumon.

Deux poules inoculées dans le péritoine et dans la veine du bras restaient vigoureuses et gagnaient du poids; sacrifiées le 11 août, elles ne présentaient aucune lésion apparente.

POULE n° 9, sacrifiée le 11 août; le sac intact, renferme une sorte de mortier grisâtre formé uniquement de bacilles.

Fait cultures et inoculations.

Un tube de pomme de terre sur les 3 ensemencés portait, après un mois de séjour à l'étuve, plusieurs colonies saillantes et verruqueuses, lesquelles, transportées sur de nouveaux tubes, donnaient rapidement une couche épaisse, grasse et plissée, analogue aux cultures aviaires.

Deux cobayes inoculés l'un sous la peau, l'autre dans le péritoine, sont restés absolument indemnes; il en est de même des deux poules inoculées l'une dans le péritoine, l'autre dans la veine du bras.

Seul, un lapin, inoculé dans la veine de l'oreille, succombait le 27 septembre avec une tuberculose intense des deux poumons et quelques granulations caséuses de la rate.

Coq n° 10, sacrifié le 28 octobre 1897; ce coq maigrissait beaucoup depuis quelques semaines; il avait la crête tombante, de couleur pâle ou violacée.

A l'autopsie : ascite fibrineuse, éruption confluyente sur le péritoine de fines granulations grises, avec un point central opaque; rate et foie infiltrés de tubercules miliaires, à centre caséux, entouré d'une épaisse zone grisâtre; au niveau du testicule gauche, tumeur à contours irréguliers, du volume d'un œuf de pigeon, d'aspect sarcomateux, avec des foyers caséux multiples, pleins de bacilles; au centre de cette tumeur, on retrouve le sac de collodion largement fissuré.

Deux poules inoculées, l'une dans le péritoine, l'autre dans la veine du bras, avec une dilution de rate tuberculeuse, sont restées bien portantes; sacrifiées les 20 mai et 28 juillet, elles n'ont présenté aucune lésion tuberculeuse apparente.

Au contraire, un lapin inoculé dans la veine de l'oreille avec la même dilution de rate succombait le 28 décembre 1897, avec une tuberculose miliaire intense de la rate et des poumons.

Enfin, de deux cobayes inoculés le même jour, l'un sous la peau, l'autre dans le péritoine, celui-ci seul succombait le 18 janvier 1898, avec un petit nombre de foyers, caséux et bacillaires, de l'épiploon et de la rate.

La pulpe de la rate de la poule n° 9,ensemencée largement sur gélose et sur pomme de terre glycerinée, n'avait pas donné de culture. Mais j'en obtins de superbes, du type aviaire le mieux caractérisé, avec la pulpe de rate du lapin mort le 28 décembre.

Ces cultures, inoculées dans les veines, tuent les lapins en moins d'un mois avec des lésions très accusées de septicémie tuberculeuse, sans tubercules apparents; elles sont sans effet sur les poules quel que soit le procédé d'inoculation et sur les cobayes qu'on inocule sous la peau.

* * *

Ces cultures m'ont servi à faire de nouveaux passages en sacs de collodion, mais les animaux témoins sont inoculés depuis trop peu de temps pour que j'aie pu les sacrifier avant la réunion du Congrès.

UNE ÉPIDÉMIE DE PARALYSIE ASCENDANTE CHEZ LES ALIÉNÉS

RAPPELANT LE BÉRIBÉRI

Par MM. CHANTEMESSE

Professeur de pathologie expérimentale et comparée
à la Faculté de médecine.

ET

RAMOND

Préparateur du laboratoire de pathologie
expérimentale et comparée.

Pendant l'été de 1897, de mai à octobre, une épidémie a éclaté à l'asile d'aliénés de Sainte-Gemmes-sur-Loire, elle a atteint cent cinquante personnes et en a tué environ quarante¹.

Cette maladie se traduisait par des modifications de la peau, des troubles digestifs, des perturbations nerveuses qui faisaient penser à la pellagre; elle montrait encore des œdèmes, des atrophies musculaires intenses, des douleurs, des phénomènes de paralysie ascendante, la perte des réflexes tendineux qui la rapprochaient du Béribéri de l'extrême-Orient.

Elle s'attaquait enfin à une certaine classe de la population de l'asile, les indigents; elle frappait d'une manière plus généralisée certaines salles de malades, comme si la contagion jouait un rôle dans sa genèse.

I

Au mois de mai 1897, on remarqua chez les épileptiques internés à l'asile une mortalité inaccoutumée. Les malades mouraient au milieu de crises convulsives répétées, et leurs corps étaient atteints d'une enflure notable. L'éveil donné, on rechercha chez les autres malades l'existence de cet œdème, et on l'observa fréquemment chez les idiots, les épileptiques et les mélancoliques de la section des indigents. Cet œdème était, dans

1. L'existence de cette épidémie à l'asile de Sainte-Gemmes fut signalée à M. le ministre de l'Intérieur par M. le Dr Petrucci, directeur, médecin en chef de l'asile. L'un de nous fut chargé de faire une enquête officielle. La relation que nous publions a été écrite d'après les faits que nous avons vus personnellement, et d'après les observations qui nous ont été communiquées par M. le Dr Petrucci, par M. Coulon, médecin-adjoint, et M. Malbois, interne de service. Nous leur adressons nos vifs remerciements.

l'immense majorité des cas, le premier phénomène morbide appréciable. Il apparaissait le soir sur les pieds et dans les régions malléolaires et prétibiales. Il envahissait successivement les jambes, les cuisses, les lombes où il constituait une épaisse cuirasse, il gagnait enfin les membres supérieurs, la poitrine, la face, le scrotum et même les cavités séreuses. Le gonflement des replis aryéno-épiglottiques a été observé. Il se manifestait surtout dans les régions déclives. Cet œdème de la peau et du tissu cellulaire affectait la particularité remarquable d'être dur, et de ne pas conserver l'empreinte du doigt qui le pressait.

Déjà à ce moment les battements du cœur étaient désordonnés, rapides, s'élevant à 100, 140 pulsations par minute, sans fièvre bien manifeste. A mesure que la maladie progressait, le pouls devenait ordinairement plus rapide et plus misérable. Rarement il était ralenti.

En même temps que l'œdème, d'autres phénomènes apparaissaient. C'étaient de fréquentes nausées, surtout le matin au lever, du hoquet, des vomissements répétés, alimentaires ou bilieux. Ces vomissements, malgré l'état de la langue qui était parfois saburrale et souvent d'apparence normale, ne s'accompagnaient pas d'anorexie ; au contraire, les malades témoignaient d'une certaine avidité pour la nourriture. La constipation accompagnée de légères coliques et de météorisme était plus fréquente que la diarrhée. Les vertiges étaient constants. Les malades se plaignaient de ressentir des douleurs dans les reins, dans les côtés, autour de la ceinture ; ils accusaient surtout la sensation d'un poids qui les oppressait au-devant du sternum.

Cependant les forces étaient conservées, la station debout et la marche étaient possibles. Un examen attentif permettait de constater chez quelques malades un léger trouble dans la coordination motrice des jambes. Les réflexes tendineux étaient diminués. Parfois, mais non toujours, l'urine contenait de l'albumine.

Un phénomène plus frappant était constaté déjà. Bon nombre de malades présentaient dans les parties découvertes de la peau, à la face et sur le dos des mains, une teinte brunâtre absolument semblable à celle qu'on voit sur la peau des hommes astreints aux travaux des champs.

Ces divers phénomènes morbides caractérisaient la première période de la maladie. Celle-ci pouvait être longue, les symptômes persistaient en l'état un mois ou deux.

Dans les cas les plus heureux ils s'aniendaient peu à peu, et le malade entrait en convalescence. Celle-ci était entrecoupée de retours offensifs de l'œdème, qui obligeaient le patient à reprendre le lit pour quelques jours.

Les signes de paralysie s'accroissaient souvent d'une manière plus ou moins brusque. Chez quelques malades la station devenait de plus en plus difficile; dans le cours d'un mouvement, les jambes se dérobaient sous le corps; chez d'autres, les signes de cette paralysie frappaient brutalement avant tout autre phénomène prémonitoire, cutané ou digestif.

Quelle que fût la progression du début, arrivés dans cette période paralytique, les patients étaient dans l'impossibilité de marcher seuls ou de se tenir debout. Soutenus par un aide, ils lançaient les jambes en avant à la façon des ataxiques, et les pieds glissaient sur le parquet, la pointe tournée en dedans, le bord interne légèrement élevé et la face supérieure bombée. Assis, le malade laissait flotter ses jambes, qui subissaient, comme celles d'un polichinelle, les mouvements imprimés.

Le malade qui pouvait encore progresser ne le faisait qu'en prenant un point d'appui avec les mains. Le corps courbé, la tête en avant, il s'avancait en traînant les pieds qu'il heurtait par saccades l'un contre l'autre. S'il tombait, il lui fallait le secours d'un aide pour se remettre dans son lit. Plusieurs présentaient le signe de Romberg. Chez tous, les réflexes patellaires étaient abolis, les réflexes cutanés ne disparaissant qu'à la période ultime.

La paralysie s'étendait parfois au rectum et à la vessie. Le cathétérisme devenait nécessaire. Sur 150 malades atteints, le tiers a été paralysé.

Chez plusieurs sujets, un notamment, dont nous avons fait l'autopsie, la paralysie a présenté une marche ascendante progressive et rapide. Les membres supérieurs comme les inférieurs étaient dans la résolution complète, le diaphragme a été paralysé, et la scène s'est terminée lentement par des phénomènes asphyxiques et cardiaques, tels qu'on les voit dans les lésions bulbaires.

Ces paralysies avaient un caractère particulier; elles s'accompagnaient d'atrophies musculaires intenses et de troubles marqués de la sensibilité. Dès le début, l'atrophie frappait symétriquement les muscles des jambes, des cuisses, des bras; les fléchisseurs résistaient mieux que les extenseurs. Les muscles réduits, flasques, ballottants, étaient le siège de douleurs spontanées, sous la forme de fourmillements incessants, de crampes, de tiraillements extrêmement pénibles. La pression des masses musculaires atteintes arrachait des cris aux malades. On constatait parfois l'hyperesthésie ou l'anesthésie de la peau, plus rarement la perte du sens musculaire.

La vaso-motricité présentait des troubles profonds. Couché, un paralytique offrait une teinte normale de la peau: mis debout, la moitié inférieure de son corps se couvrait en quelques instants d'une couleur écarlate.

L'examen ophtalmoscopique a été pratiqué chez la plupart des malades par M. le Dr Motais (d'Angers). Chez tous, même les plus atteints, la pupille était normale et intacte. Ce médecin a constaté de l'hypermétropie chez quelques sujets, et une amblyopie marquée chez une femme d'une cinquantaine d'années.

A cette période de troubles trophiques musculaires, certaines régions de la peau étaient profondément touchées et présentaient des lésions qui se rapprochaient beaucoup de celle de la pellagre. Sur le dos des mains, des plaques d'érythème, roses d'abord, rouges ensuite, apparaissaient. Très irrégulières de forme et d'étendue, elles pouvaient envahir toute la face dorsale des mains et des poignets. A leur niveau, les malades accusaient une sensation de démangeaison, puis de brûlure. Sur ces plaques érythémateuses, des phlyctènes s'élevaient et se desséchaient rapidement, laissant de larges squames fendillées, très adhérentes à la peau. Leur desquamation mettait à jour une peau rouge par endroits, blanche en d'autres, comme cicatricielle.

Les troubles trophiques ne se limitaient point là. Il y avait fréquemment des eschares du sacrum, quelquefois du purpura et des ecchymoses. Trois malades ont été pris, sans trace de rougeur ni d'empâtement articulaire, d'une lésion des jointures, deux fois au genou, une fois à l'épaule. Le début s'est fait progressivement par des douleurs vives dans les articulations atteintes.

La palpation, très douloureuse, permettait de reconnaître la présence d'un épanchement considérable; on ne percevait pas de froissements articulaires.

Parvenue à cette période atrophique, l'évolution de la maladie variait suivant les cas. Chez certains malades, les douleurs musculaires et les troubles trophiques diminuaient progressivement, le malade parvenait peu à peu à se lever et à marcher. Pendant le cours de l'atrophie musculaire il se créait des positions vicieuses sous l'influence du tonus des fléchisseurs, qui n'était pas contre-balancé par celui des muscles antagonistes; des rétractions tendineuses s'installaient avec leurs conséquences: les fig. 1 et 3 de la planche VI montrent des faits de ce genre.

Chez d'autres, au contraire, les symptômes nerveux au lieu de s'amender ne faisaient que s'accroître. Les troubles gastriques, cardiaques et respiratoires se montraient plus marqués. Les vomissements reparaissaient. Le pouls devenait misérable, imperceptible, très fréquent et fournissait 150 pulsations et au delà. On voyait la respiration se précipiter, le diaphragme se paralyser, les mucosités s'accumuler dans les bronches; le malade ne pouvait plus expectorer ni même déglutir. L'agonie commençait et durait plusieurs jours, accompagnée de sueurs profuses, parfois odorantes. Il n'y avait pas de fièvre. Il est à remarquer en effet que dans cette maladie où les perturbations nerveuses étaient si profondes, les modifications thermiques n'occupaient qu'une place modeste. Au début de la maladie, dans les formes à marche rapide, on constatait assez souvent une fièvre de quelques jours de durée ne dépassant pas 39°, puis la maladie évoluait apyrétique. Dans les périodes ultimes de l'affection, quand des complications dues le plus souvent aux eschares du sacrum se développent, il n'était pas rare de voir la température s'élever: il était difficile en pareil cas de ne pas accorder, dans la genèse de cette fièvre, une part importante à l'infection secondaire.

II

Tels sont en résumé les principaux caractères de l'épidémie que nous avons observée. En s'en tenant seulement aux phénomènes cliniques, à quelle maladie déjà décrite se rap-

porte-t-elle? Dans quel cadre nosologique faut-il la placer?

Lorsque cette épidémie a éclaté à l'asile de Sainte-Gemmes, en mai 1897, l'érythème bronzé des régions de la peau exposées au soleil, les vomissements et les troubles digestifs caractérisés par de la constipation et parfois de la diarrhée, les phénomènes nerveux et la cachexie ultime avaient fait penser qu'il s'agissait d'une épidémie de pellagre. On sait que cette dernière présente des symptômes qui ne sont pas très éloignés des précédents. Dans les épidémies qui ont frappé la Lombardie, la Vénétie, la Vieille Castille, et certaines régions de la France telles que les provinces des Landes, du Laurenaïs, de la Champagne, on a reconnu autrefois ou cru reconnaître la pellagre. La différence avec l'épidémie que nous avons observée consiste en ce que la pellagre frappe de pauvres gens mal nourris, mais sains d'esprit, et qu'elle les amène lentement, en plusieurs années, à un état de faiblesse tel que la démence s'ensuit, accompagnée souvent de tentatives de suicide. A Sainte-Gemmes, au contraire, la maladie a attaqué des individus déjà déments, des idiots, des épileptiques. Dans le cours de leur longue maladie, l'état mental des sujets ne s'est pas modifié. Les maniaques sont restés excités jusqu'au dernier moment, incohérents et loquaces, les mélancoliques tristes, déprimés ou dans la stupeur, les déments absurdes; la folie circulaire s'est déroulée avec les mêmes alternatives d'excitation et de dépression. La maladie n'a pas eu en somme les allures lentes de la pellagre; elle a frappé vite et a tué quelquefois en peu de temps. Mais une différence dans la rapidité d'action de deux phénomènes morbides ne peut suffire à elle seule à les départager. D'autant mieux que dans ce même asile de Sainte-Gemmes, une épidémie très analogue à celle de notre époque a éclaté de 1855 à 1865. Elle a eu pour historien principal le médecin directeur de cet asile, le Dr Billod¹. Ce médecin distingué, frappé par la ressemblance des symptômes qu'il observait à l'asile de Sainte-Gemmes et qu'il avait constatés antérieurement à l'asile de Rennes, avec ceux que présentaient les pellagres d'Italie, voulut que la maladie de Sainte-Gemmes fût la pellagre, ou tout au moins une variété de la pellagre, la pellagre des aliénés. Il voulait lui réserver une place à côté de la

1. Voir les diverses publications du Dr Billod dans les *Archives de Médecine* de 1858 et dans son *Traité de la pellagre*, Masson, 1865.

pellagre italienne, castillane, landaise. Il se donna pour mission de démontrer, d'une part que la maladie de Sainte-Gemmes était bien la vraie pellagre, et d'autre part que, ses malades n'ayant pas mangé de maïs et par conséquent de maïs altéré, la cause de la pellagre ne pouvait être cherchée dans l'alimentation par une farine de maïs défectueuse. C'était, on le voit, la réfutation de l'opinion qui, à cette époque, sous l'influence des travaux de Balardini et de Th. Roussel, avait rallié la majorité des médecins.

Sans s'attacher à l'étude attentive de l'évolution des deux maladies, à l'analyse détaillée des symptômes nerveux, de leurs particularités, de leur mode d'apparition, des différences qu'une comparaison pouvait établir, le Dr Billod s'efforça de mettre en parallèle les phénomènes cutanés de la pellagre d'Italie et de la sienne. Il s'étendit sur l'existence de la diarrhée et de la cachexie, et partout où il aurait pu rechercher l'évolution des troubles musculaires paralytiques et trophiques, il ne les désigne que par deux mots : émaciation, marasme. C'est dire que les observations de Billod ne sont pas toujours assez complètes pour permettre de juger si l'épidémie qu'il a observée à Sainte-Gemmes en 1855, et celle que nous avons vue en 1897 sont une seule et même chose.

Cependant, si on se rapporte non à la description didactique, mais aux observations publiées par Billod¹, on en trouve plusieurs qui paraissent être les protocoles d'observations que nous avons faites personnellement. Billod cite plusieurs faits qu'il nomme pellagre aiguë, qui ont évolué en 3, 4 et 5 semaines. Il signale que ses malades n'ont jamais été soumis à l'insolation, et qu'à l'autopsie, faite 2 à 3 mois après le début, il a trouvé de l'infiltration des membres inférieurs et des muscles des gouttières vertébrales, la flexion forcée de la jambe sur la cuisse, la rétraction de tous les doigts de la main droite vers la face palmaire, etc.

A l'autopsie enfin, il constatait souvent le ramollissement apparent de la partie inférieure de la moelle, fait qui a été retrouvé plusieurs fois dans l'épidémie actuelle.

La conception de Billod que l'épidémie de Sainte-Gemmes était la vraie pellagre, ne fut pas adoptée par tous les médecins. La commission de l'Académie des sciences, présidée par Rayer,

1. *Arch. génér. de Médec.* 1858, 7^e, 42, p. 67, 73 et suivantes.

chargée de faire un rapport sur les observations de Billod, conclut, tout en rendant hommage à sa découverte, qu'il avait observé autre chose que la pellagre. Le caractère le plus saillant de l'épidémie que nous avons observée, et que Billod a observé aussi, croyons-nous, réside dans les troubles trophiques portant principalement sur les muscles. Ces troubles trophiques musculaires n'existent pas dans la pellagre. Le livre si remarquable de Th. Roussel ne les mentionne pas. Les recherches récentes de Tuczeck, de Belmondo sur la pellagre montrent que les symptômes de cette maladie sont étroitement correspondants à la sclérose des cordons latéraux et des cordons postérieurs de la moelle. Ils consistent dans des phénomènes de paralysie spasmodique, avec des réflexes rotuliens le plus souvent exagérés.

L'évolution rapide et les troubles trophiques musculaires de la maladie que nous avons étudiée dans l'épidémie de Sainte-Gemmes, comme Billod l'avait étudiée quarante ans avant nous, n'appartiennent donc pas à la vraie pellagre.

Le phénomène (*pelvis ægra*) qui a donné son nom à la maladie, a, comme rançon, troublé son histoire pathologique. L'érythème cutané brunâtre ou rose, ou rouge, est devenu, dans l'esprit de certains auteurs, un signe pathognomonique de cette affection. Cependant la pellagre n'est pas la seule maladie où l'on voie survenir, en même temps que des troubles digestifs et nerveux allant jusqu'à la paralysie, des érythèmes localisés qui laissent à leur suite un épiderme jaune noirâtre. Telle est, par exemple, cette singulière maladie qui a sévi épidémiquement à Paris en 1828, où elle a frappé, dit-on, 40,000 malades, qui s'est ensuite montrée en Belgique en 1846, et plus tard dans l'armée française, en Crimée (Tholozan).

L'acrodynie qui, en 1828, parcourait successivement à Paris les casernes, les prisons, puis les différents quartiers de la capitale, ne laisse pas que d'offrir quelques traits communs avec la maladie de Sainte-Gemmes. Les travaux de Genest, Dance, les observations de Chomel, les publications plus tardives de Tholozan et de Gintrac nous montrent l'acrodynie commençant par des troubles digestifs, puis par une bouffissure, un œdème dur de la face, qui souvent ne garde pas l'empreinte du doigt et qui peut se généraliser. Bientôt apparaissent, vers les pieds et les mains, des phénomènes d'engourdissement, de fourmillements

et même de crampes irradiant vers les divers segments du membre. La contractilité est plus ou moins affectée. Alors, se développent à la face plantaire et palmaire, et parfois dorsale des extrémités, des rougeurs érythémateuses, de dimensions, de couleurs, de localisation extrêmement variables. Plus tard, l'hyperesthésie et les phénomènes spasmodiques des extrémités font place à de l'anesthésie, à de la faiblesse, ou mieux à des paralysies. L'érythème pâlit, laissant à sa place un épiderme brunâtre, et le patient guérit, sans jamais avoir présenté aucun trouble cérébral. La maladie dure de quelques jours à 5 ou 6 mois. Chomel a vu la paralysie être assez étendue pour occasionner la mort. Si l'on tient compte de l'énumération des symptômes en particulier, troubles digestifs, troubles trophiques de la peau et du tissu cellulaire, paralysies précédées de douleurs vives, on voit que l'acrodynie présente des signes qui ne sont pas rares dans la maladie de Sainte-Gemmes. Mais si on envisage l'évolution totale des accidents, les différences sont assez profondes pour que les deux maladies ne puissent être confondues.

Comme la maladie de Sainte-Gemmes, l'acrodynie a sévi d'une manière épidémique. En 1828, les soldats de la garnison de Paris, nourris avec les mêmes vivres, étaient atteints dans certaines casernes (Lourcine, La Courtille, Popincourt) et respectés dans d'autres. Les malades de l'hospice Marie-Thérèse fournirent de nombreuses victimes à l'épidémie. Le boulanger de l'hospice fut accusé de livrer du mauvais pain et changé. L'épidémie ne disparut pas. L'idée de la contagion s'imposait déjà dans cette singulière maladie.

Si la maladie de Sainte-Gemmes n'est ni la pellagre, ni l'acrodynie, il est une affection à laquelle elle ressemble singulièrement, c'est le Kakke du Japon, le Béribéri de Ceylan, de la Chine, de l'Inde, des îles du Pacifique, de la côte occidentale d'Afrique, de certaines portions de la côte du Brésil et des Indes Occidentales.

D'après les descriptions de Bälz et Scheube, de Peckelharing, de Lacerda, le Béribéri se caractérise par une paralysie et une atrophie musculaire portant sur les membres inférieurs et plus particulièrement sur les muscles de la région antéro-externe de la jambe, d'où la chute de la pointe du pied et la démarche spéciale de steppage. La paralysie peut s'étendre au tronc, aux

membres supérieurs : dans la forme dite pernicieuse, son évolution rappelle celle de la paralysie ascendante aiguë.

En même temps qu'apparaissent ces phénomènes de paralysie amyotrophique, les malades accusent des douleurs vives dans les masses qui s'atrophient. Les réflexes rotuliens sont abolis ; l'œdème des membres inférieurs est souvent très prononcé ; enfin, dès le début de la maladie, il existe des troubles cardiaques, caractérisés par des souffles et de la tachycardie très manifeste. La maladie se présente sous diverses formes, bénigne ou grave, hydropique, atrophique, pernicieuse ; les patients peuvent guérir, même après avoir été longtemps paralysés.

Cliniquement, on voit combien la symptomatologie du Béribéri est rapprochée de celle de la maladie de l'asile de Sainte-Gemmes. Sa ressemblance est aussi étroite au point de vue anatomique.

Bälz et Scheube ont montré que la lésion du Béribéri était une polynévrite périphérique ; nous allons voir que cette polynévrite existe dans la maladie de Sainte-Gemmes.

III

Nous n'avons observé l'épidémie que dans sa période terminale et n'avons pratiqué que deux autopsies. Les cadavres avaient été placés de bonne heure dans la glace pour éviter la putréfaction. Dans le premier cas, il s'agissait d'un homme de soixante-trois ans, paralytique général, ayant succombé à la suite de troubles qui rappelaient ceux d'origine bulbaire. Les enveloppes de la moelle ne présentaient pas de lésions ; la moelle était congestionnée dans la région lombaire. Rien à signaler du côté du bulbe : l'encéphale était atteint de méningo-encéphalite diffuse. Les poumons étaient congestionnés aux deux bases ; le cœur dilaté et rempli de gros caillots cruoriques. Le foie apparaissait normal ; *la rate était hypertrophiée*, comme dans la plupart des autopsies pratiquées par M. Petrucci. Les autres viscères, le péritoine, n'offraient aucune lésion à l'œil nu.

La deuxième autopsie se rapportait à une idiote de trente-deux ans, morte dans les mêmes conditions que le précédent.

Les enveloppes de l'axe cérébro-spinal étaient injectées,

sans granulations dans leur épaisseur ou à leur surface. La moelle était congestionnée sur toute son étendue. L'examen des organes n'a révélé à l'œil nu aucune particularité intéressante.

Nous avons pratiqué, suivant les méthodes en usage, les examens histologiques et bactériologiques. Les cultures ont été faites sur les divers milieux du laboratoire, en présence ou à l'abri de l'air. L'axe cérébro-spinal a été fixé par une solution de formol au dixième ; les nerfs périphériques ont été mis dans une solution d'acide osmique au centième. Enfin les fragments des divers viscères ont passé dans le sublimé acide, avant l'inclusion dans la paraffine.

Les renseignements les plus importants sont fournis par l'examen du système nerveux. Les nerfs périphériques se rendant aux muscles paralysés de la jambe, le cordon cervical du grand sympathique, le tronc du pneumogastrique gauche pris au cou, présentent des phénomènes de névrite ne portant pas sur tous les filets nerveux, mais sur quelques-uns, plus ou moins nombreux suivant les régions que l'on examine.

Comme le montrent les fig. 6 et 7 de la planche VI, les fibres sont atteintes à divers degrés. Dans les unes, la myéline est segmentée en boules et se colore encore par l'acide osmique ; dans les autres, les altérations sont plus profondes, la myéline est désagrégée et méconnaissable, le cylindre-axe a disparu, la gaine du nevrilème est vide.

Les lésions de névrite périphérique sont donc très manifestes. Dans les muscles correspondant à ces nerfs altérés on constate aussi des lésions. A côté de fibres musculaires dont la striation est normale et le volume conservé, on en distingue d'autres qui ont perdu leur striation et leur couleur habituelles. Elles sont diminuées de volume et présentent dans la gaine du sarcolemme un grand nombre de noyaux.

La moelle montre une congestion intense de ses vaisseaux sanguins. La substance blanche des cordons est intacte dans toute son étendue. On ne constate nulle part l'existence d'une sclérose portant sur les cordons postérieurs ni sur les cordons latéraux : rien en un mot qui ressemble aux lésions de la pellagre.

Les lésions principales se voient sur les grandes cellules des

cornes antérieures. Nombre de ces éléments paraissent tuméfiés, ont perdu leurs grains chromatophiles, présentent un noyau excentrique; quelques-unes montrent dans leur protoplasme des vacuoles nombreuses (fig. 5, planche VI).

Dans les deux cadavres conservés dans la glace jusqu'à l'autopsie, l'ensemencement a permis de constater dans les organes et surtout dans le foie, la rate, le liquide céphalorachidien, la présence d'un même microbe, tantôt à l'état de pureté et tantôt associé à un coccus ou bien au coli-bacille, comme dans les viscères du second individu.

Ce microbe (fig. 2) se présente sous la forme d'un bâtonnet mobile, de dimensions variables, rappelant un peu l'aspect du *proteus vulgaris* de Hauser. Dans une culture pure, à côté de bacilles courts et trapus, il s'en trouve d'autres plus longs, atteignant parfois 4 à 8 μ de longueur. Ils prennent bien les couleurs d'aniline, mais se décolorent par l'emploi de la méthode de Gram. Ensemencés sur les divers milieux, ils troublent fortement le bouillon-peptone dès la 27^e heure, ne formant qu'un mince dépôt au fond du tube, et un voile presque imperceptible à la surface. L'odeur de la culture fraîche n'est pas fétide. Ils liquéfient la gélatine; sur plaques de gélatine la colonie se présente sous une forme arrondie, sans prolongements serpigineux à la périphérie. Sur gélose inclinée, ils produisent, le long de la strie d'ensemencement, un large ruban gris blanchâtre, à contours polycycliques, épais et de consistance crémeuse, mais n'ayant aucune tendance à recouvrir toute la surface de culture. Le lait est rapidement coagulé en masse, le coagulum ne se redissout pas ultérieurement; de même, l'on observe la fermentation des milieux lactosés. Sur pommes de terre, les colonies, d'abord incolores, prennent une teinte brunâtre au bout de quelques jours.

A côté de ce bacille, nous avons rencontré dans le foie, chez les deux individus, un coccus, du genre streptocoque, immobile et prenant le Gram. Comme le streptocoque, il ne liquéfiait pas la gélatine, coagulait tardivement le lait, et sur gélose donnait des cultures peu volumineuses, « en grain de semoule », assez confluentes; cependant, le bouillon était uniformément troublé, et l'inoculation de ce microbe sous la peau de l'oreille d'un lapin n'amenait point d'érysipèle. Quoique nettement pathogène pour

les lapins, cobayes et souris, il n'a jamais amené d'accidents nerveux remarquables.

Toute autre fut l'action du bacille et de la toxine soluble sécrétée par ce microbe, après 6 jours de culture dans un bouillon fabriqué par la digestion d'une rate avec la pepsine d'un estomac de porc.

Il est à remarquer tout d'abord que ce microbe est sujet dans sa virulence et sa toxicité à des variations importantes. Ses germes, retirés fraîchement du corps humain, possédaient un pouvoir toxi-infectieux beaucoup plus marqué que ceux qui étaient conservés dans les milieux de culture du laboratoire.

Lorsque ce microbe possède une grande virulence, il suffit d'en inoculer une petite quantité sous la peau de l'oreille d'un lapin. Il se développe bientôt au point d'inoculation une eschare sèche, qui amène la destruction de l'oreille par une sorte de nécrose. L'animal présente un peu de fièvre. Au bout de 7 à 8 jours, des signes de paralysie du train postérieur se dessinent. la vessie et le rectum se paralysent, une eschare apparaît sur la région fessière. Le lapin continue à se mouvoir un peu avec les membres antérieurs et à manger; puis les signes de paralysie ascendante deviennent plus manifestes. la tête peut difficilement se soulever et l'animal succombe en 12 ou 14 jours. Le microbe se retrouve dans les viscères, on constate notamment l'existence d'une méningo-myélite dont les exsudats renferment le bacille à l'état de pureté.

Si la dose inoculée est plus forte, l'animal succombe en 24 ou 36 heures à une septicémie.

Dix lapins ont reçu de la toxine soluble en injections sous-cutanées, à la dose de 2 à 5 c. c., répétées une ou plusieurs fois. Cinq de ces animaux, après avoir présenté des signes de paralysie plus ou moins développée dans les membres inférieurs, ont guéri. Chez les autres, les signes de paralysie, au lieu de disparaître, se sont accentués, il s'est fait un amaigrissement considérable des muscles du train postérieur, des gouttières vertébrales de la région dorsale. L'émaciation musculaire contrastait vivement avec le bon état des membres antérieurs. La souillure des déjections tachait le train postérieur, et des eschares se développaient aux points qui subissaient des compressions.

Dans deux cas, la mort est survenue avec des phénomènes de paralysie ascendante.

L'autopsie n'a pas permis de constater trace de névrite, même dans les nerfs qui se distribuaient aux muscles atrophiés. En revanche, les lésions médullaires étaient très marquées, elles ne portaient pas sur les tractus blancs, mais à peu près exclusivement sur la substance grise.

Il y avait une congestion très intense des capillaires, et surtout un œdème, développé particulièrement dans la région de la commissure. Cet œdème rendait le tissu tellement diffusé que la région centrale de la moelle semblait creusée d'une cavité syringomyélique. Cet œdème infiltrait aussi les cornes antérieures. Les grandes cellules nerveuses présentaient des altérations très manifestes (fig. 4 et 8 de la planche VI) : gonflement, chromatolyse, cavités vacuolaires, et en beaucoup de points destruction complète de la cellule qui n'était qu'à peine reconnaissable.

Les lésions reflétaient en somme, d'une manière générale mais avec plus d'intensité, l'aspect de celles que nous avons vues dans les moelles humaines.

IV

Reste la question d'étiologie de cette épidémie, qui a sévi si cruellement chez les aliénés de Sainte-Gemmes.

Quelques remarques doivent être faites tout d'abord. La maladie n'a attaqué dans cet asile que les indigents. Les serviteurs sont restés indemnes, les pensionnés le sont restés aussi, sauf deux qui appartenaient à la 4^e classe, dans laquelle le régime alimentaire était celui des indigents, à très peu de chose près. La maladie a sévi à l'état épidémique pendant l'été de 1897, elle existait avant cette époque dans l'asile, puisque en 1896 et même en 1895 des malades ont été atteints de phénomènes de paralysie ascendante tout à fait semblables à ceux qu'on a observés pendant l'épidémie de l'année dernière.

Peut-être serait-il possible de trouver des traces plus anciennes de la maladie, puisque, croyons-nous, les faits observés par Billod il y a 40 ans n'étaient pas essentiellement différents de ceux de l'heure actuelle. Enfin quelques salles d'indigents ont payé un tribut plus lourd que d'autres à l'épidémie, comme si la contagion s'était manifestée.

La farine de maïs n'a jamais été utilisée pour l'alimentation dans l'asile.

Notre enquête ayant été faite au mois d'octobre, nous n'avons pu juger de la nature, ni de la quantité, ni de la qualité des aliments fournis aux malades au début de l'épidémie et dans la période qui a précédé ce début ; il est certain cependant que les patients, en leur qualité d'indigents, recevaient une nourriture inférieure sous tous les rapports à celle des serviteurs et des malades pensionnés.

On a attribué l'épidémie à l'absorption d'une eau impure. L'eau potable distribuée à Sainte-Gemmes a deux origines ; elle provient d'une part, par une conduite spéciale, de l'eau de la ville d'Angers, et d'autre part elle est prise dans la Loire à l'aide d'une galerie, non loin de l'endroit où vient se jeter la rivière l'Authion dans laquelle on fait rouir du chanvre.

Que l'eau de cette dernière provenance soit mauvaise, cela ne fait pas l'ombre d'un doute, mais cette eau est universellement distribuée à la population de l'asile ; si seule elle avait été la cause de l'épidémie, celle-ci se serait répandue d'une manière à peu près uniforme chez les habitants de Sainte-Gemmes : or la seule classe de population qui ait été atteinte est celle des indigents, qui avait un régime alimentaire inférieur à celui des autres en qualité et en quantité.

Que l'eau impure ait apporté des germes favorisant le microbe spécifique de l'épidémie, cela est possible, mais ce microbe n'a exercé son pouvoir infectieux et toxique que sur les organismes qui étaient débilités par l'alimentation. Il s'est passé à Sainte-Gemmes ce qu'on observe dans les épidémies de bérubéri de l'Extrême-Orient. Les Européens bien nourris échappent presque toujours à la maladie ; on la trouve en revanche dans les prisons, dans les bagnes, sur les navires d'émigrants indiens transportés aux Antilles. Là, la maladie s'arrête ou cesse dès qu'une alimentation favorable intervient.

Cela ne veut pas dire cependant que l'affection ne puisse apparaître chez des gens sains et bien nourris. Un germe de puissance moyenne peut ne témoigner sa virulence et sa toxicité que sur des organismes débilités ; un germe plus actif, dont la virulence aura été exaltée par des passages successifs de patients à patients, pourra frapper des individus vigoureux.

Les faits qui ont été signalés récemment dans un asile d'aliénés d'Irlande offrent, à l'égard de l'épidémie qui nous occupe, de curieux enseignements.

Depuis 1894, trois épidémies rappelant singulièrement le *béri-béri* ont éclaté à l'asile d'aliénés de Dublin. La première épidémie sévit pendant l'été et l'automne de 1894 : il y eut 25 décès sur 174 cas ; la deuxième épidémie eut lieu en août 1896 ; sur 116 cas il y eut 9 décès. Durant cette épidémie on constata pour la première fois la contagion chez les infirmières, dont 7 furent atteintes. Enfin la troisième épidémie date de juin 1897 : sur 124 cas, il n'y eut qu'un seul décès.

S. Conolly Norman, Stoker, Smith et Manson admirent qu'il s'agissait de vrai béri-béri : aussi le gouvernement hollandais délégua-t-il MM. Verschrur et Van Ijsselesteijn, dont le rapport est consigné dans le *Nederlandsch Tidschrift voor geneeskunde* du 11 décembre 1897.

Après une étude clinique très approfondie, les médecins hollandais constatèrent de légères différences entre l'évolution de la maladie de Dublin et celle du vrai béri-béri. Cependant la cause de cette épidémie étant aussi inconnue que celle du béri-béri indien, ils ne purent affirmer avec certitude que la polynévrite épidémique d'Irlande était de nature différente de la polynévrite cinghalaise.

Comme à Sainte-Gemmes, la maladie a éclaté à Dublin dans un asile d'aliénés. Voici encore une épidémie américaine tout à fait semblable aux précédentes, qui s'est montrée dans l'asile d'aliénés de Tusculosa (Alabama) en 1896. L'historien en a été le professeur Bondurant ¹. Par les symptômes, par l'évolution de la maladie, par les planches photographiques qui accompagnent sa description, par les lésions anatomiques consistant en des polynévrites périphériques, avec altérations des cellules des cornes antérieures de la moelle, cette épidémie nous semble être la même que celle que nous avons observée à Sainte-Gemmes.

1. *New-York medical journal*, 20 et 21 novembre 1897.

CONCLUSIONS

1° L'épidémie de l'asile d'aliénés de Sainte-Gemmes n'est ni la pellagre, ni l'acrodynie. Elle diffère de ces deux maladies, comme en différait, d'après l'opinion de la commission de l'Académie des Sciences et du Dr Costallat, l'épidémie observée dans cet asile par le Dr Billod en 1855, et dite par lui pellagre des aliénés ;

2° Elle ressemble étroitement par ses symptômes et son anatomie pathologique au béribéri de l'Extrême-Orient et à la maladie dite béribéri observée dans les asiles d'aliénés de Dublin (Irlande) et de Tusculooa (États-Unis) en 1895 et 1896 ;

3° Le microbe que nous avons trouvé dans les cadavres de Sainte-Gemmes, qui donne aux animaux une paralysie ascendante par infection et aussi par intoxication, est peut-être, mais non sûrement, la cause de cette épidémie. Il faut, pour élucider ce point, étudier d'autres malades et faire de nouvelles autopsies ;

4° Au point de vue anatomique et étiologique, la maladie n'est pas seulement une polynévrite épidémique. Les centres gris de la moelle sont intéressés. La maladie paraît être contagieuse ;

5° Au point de vue hygiénique, de même que le Béribéri de l'Extrême-Orient et le typhus exanthématique, elle est, mais non toujours, une maladie de misère ;

6° Une alimentation saine, variée, copieuse, où la viande entrera pour une bonne part, est le meilleur moyen de préservation des personnes qui restent au contact des malades. Ceux-ci bénéficieront des mêmes mesures d'hygiène alimentaire ;

7° L'isolement des patients, la désinfection des objets qu'ils auront pu souiller est nécessaire.

NOTE SUR LA BACTÉRIOLOGIE DE LA VERRUGA DU PÉROU

PAR M. CHARLES NICOLLE

Chef du laboratoire de bactériologie de l'École de médecine de Rouen.

Au mois de décembre 1893, M. le Dr Roux me remit plusieurs pièces provenant d'un cas de verruga, en me chargeant d'en faire l'examen microbiologique. — L'aspect nodulaire des lésions me fit penser de suite qu'il s'agissait là d'une affection voisine de la tuberculose, et la première méthode de coloration que j'employai, la méthode d'Ehrlich, me permit de déceler dans le tissu morbide la présence de bacilles tout à fait analogues au bacille de Koch. Je ne crus point devoir publier alors le résultat de mes constatations, attendant l'envoi de pièces nouvelles qui ne me furent point adressées, et estimant qu'une observation unique ne pouvait avoir de valeur absolue. Cependant, dans un article paru dans ces *Annales*, je laissai mon frère, le Dr Maurice Nicolle, signaler la découverte que j'avais faite du micro-organisme de la verruga ¹.

Une communication récente de M. le Dr Letulle à la Société de biologie ² vient d'attirer l'attention sur cette maladie exotique. Les constatations de M. Letulle étant au point de vue bactériologique identiques aux miennes, je n'ai pas cru devoir retarder plus longtemps la publication de mes recherches anciennes.

*
* *

La verruga est une affection qui paraît spéciale à quelques vallées du Pérou. Elle se caractérise par des symptômes généraux plus ou moins graves, fièvre, frissons, douleurs, etc., auxquels fait suite une éruption particulière. Cette éruption se traduit par la production à la surface de la peau, et souvent des muqueuses, de tumeurs (verrugas), de volume et de nombre

1. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893, page 664.

2. *Société de biologie*, séance du 23 juillet 1898.

tout à fait variables. Ces tumeurs ont tendance à donner lieu à des hémorragies ; elle peuvent s'ulcérer, elles se résorbent parfois. La durée de la maladie est des plus variables ; la guérison spontanée n'est pas rare.

A côté de cette forme à tumeurs, il en existe une autre bien plus grave, dans laquelle l'éruption n'a point le temps de se produire, le malade étant emporté par les symptômes généraux du début. Pendant longtemps on a discuté l'identité de ces deux formes ; un grand nombre de médecins péruviens pensaient qu'il s'agissait là de deux affections distinctes. La preuve de leur identité a été fournie par un étudiant de Lima, Daniel Carrion, qui, s'étant inoculé le sang provenant d'un malade atteint d'une forme discrète à tumeurs, prit la maladie sous sa forme interne et succomba en peu de jours¹.

L'absence de tumeurs dans la forme interne n'est qu'une apparence ; si la peau et les muqueuses explorables n'en présentent point, on trouve à l'autopsie une éruption miliaire dans les principaux viscères : foie, rate, poumons, ganglions, etc. Cette forme a principalement été observée lors de la construction du chemin de fer de Callao à la Oroya, sur le personnel employé aux travaux, d'où le nom de *fièvre de la Oroya* qui lui a été donné².

* *

Les pièces confiées à mon examen par M. Roux provenaient précisément d'un cas de forme interne de la maladie (type de la Oroya). Elles avaient été adressées à l'Institut Pasteur dans de la glycérine neutre ; elles consistaient en fragments de foie, de rein, de poumons, de rate, de ganglions. Je n'ai pu, malgré tous mes efforts, me procurer l'observation complète du malade qui les avait fournies.

1. Daniel Carrion, né en 1859 à Cerro de Pasco (Pérou), s'inocule la maladie le 27 août 1885, ressent les premiers symptômes le 20 septembre (23^e jour), meurt le 5 octobre.

2. Je tiens à remercier ici M. le docteur Calmette qui m'a fourni en 1894 la bibliographie complète de la verruga. Pour les personnes que cette question intéresserait spécialement, je citerai parmi les travaux publiés sur cette affection : Dounon (thèse 1871), Tasset (thèse 1872), C. de la Corre (*Chronique médicale de Lima* 1886), Bourse (*Archives de médecine navale*, mai 1876), Rey (*Archives de méd. navale*, 1886), Corre (*Maladies des pays chauds*), etc., M. Odriozola vient de faire paraître dans la *Presse Médicale* (n^o du 27 juillet 1888) un article avec figures sur la verruga.

Aussitôt qu'elles m'eurent été remises, je fixai ces pièces dans la solution de Meyer (sublimé acétique). Elles furent coupées après inclusion dans la paraffine, et les coupes colorées pour l'étude par l'hématéine et le procédé de Kuhne, (méthode d'Ehrlich modifiée par l'emploi du chlorhydrate d'aniline). La coloration par la fuchsine de Ziehl fut faite à froid, et l'action de ce colorant prolongée pendant une heure.

Voici quels furent les résultats de mes observations, tels que je les notai à cette époque ; je n'ai rien à y ajouter aujourd'hui, après un nouvel examen de mes préparations.

Poumon. — A l'œil nu, la coupe montre déjà la présence de petits nodules analogues comme aspect à des tubercules et assez rapprochés les uns des autres. Au microscope on se rend compte que ces nodules sont constitués par des cellules épithélioïdes ; à la périphérie des nodules, les cellules embryonnaires sont nombreuses. Il n'y a point formation de tubercules vrais ; mais plutôt une infiltration du parenchyme pulmonaire par ces éléments. Au niveau des points malades, le tissu normal des poumons est complètement disparu.

Entre les cellules épithélioïdes qui constituent à proprement parler les nodules, on trouve, disposés très irrégulièrement, mais en grand nombre, des bacilles isolés, absolument semblables au point de vue morphologique aux bacilles tuberculeux. Comme eux, ils se colorent très bien par la méthode d'Ehrlich et seulement par cette méthode ; peut-être sont-ils en général un peu plus épais que les bacilles de Koch. — La plupart de ces micro-organismes sont libres ; en certains points cependant on en voit qui sont contenus dans des phagocytes mononucléaires. Jamais ces phagocytes n'en contiennent plus de deux : ils ne revêtent donc point l'apparence des cellules lépreuses, si caractéristiques avec leur protoplasma vacuolaire, bourré de microbes. En aucun point, on ne note de caséification. Je n'ai point constaté la présence de cellules géantes dans le poumon.

Foie. — Les cellules du parenchyme hépatique sont altérées, on ne peut se rendre compte de la nature et du degré exact de leur lésion, à cause de la mauvaise fixation des pièces. Ça et là existent des zones d'infiltration leucocytaire mal délimitées : les vaisseaux sanguins paraissent sains.

Nulle part il n'existe de tubercules véritables, nulle part de

caséification. En certains points on remarque la présence de cellules géantes typiques. Des bacilles identiques à ceux déjà vus dans le poumon se rencontrent dans l'intervalle des cellules infiltrées. Aucune cellule n'en présente dans son intérieur; les cellules géantes elles-mêmes sont vides.

Ganglion (dont le siège n'a point été indiqué). — Le ganglion est très malade; la structure normale est pour ainsi dire tout à fait disparue. Les nodules infectieux sont nombreux et très rapprochés; la plupart d'entre eux sont caséux au centre.

Nulle part il n'existe de cellules géantes. — Les bacilles sont très nombreux entre les cellules infiltrées ou dans la substance caséuse; on note des images de dégénérescence de ces microbes, analogues à celles décrites par les auteurs à propos du bacille tuberculeux (déformation des bacilles, transformation en chapelet de grains, etc.).

Rate. — Lésions identiques à celles constatées dans le ganglion, mais encore plus marquées. Il existe des zones caséuses très étendues. Les bacilles sont rares, difficiles à colorer, toujours libres.

Rein. — Le rein est peu malade; on voit en certains points des amas de cellules embryonnaires dans l'intervalle des tubes; je n'ai pu y déceler la présence des bacilles spécifiques.

* *

Bien que les pièces qui m'avaient été confiées fussent conservées depuis deux mois dans la glycérine, on pouvait espérer qu'un bacille voisin du bacille tuberculeux, et comme lui sans doute assez résistant, aurait pu s'y conserver vivant. Toutes les tentatives de cultures et d'inoculations que j'ai faites (même les inoculations chez le singe) sont restées infructueuses. Il n'est d'ailleurs point prouvé que la verruga, ainsi qu'on l'a avancé, soit inoculable ou puisse se rencontrer spontanément chez les animaux domestiques.

* *

Avant nous, un seul auteur, Izquierdo, avait étudié la verruga au point de vue histologique et bactériologique ¹. Nous avons traduit son travail. Izquierdo rapproche la verruga des sarcomes: il a trouvé dans les pièces examinées par lui (tumeurs cutanées) un microbe dont il donne une description tout à fait obscure,

1. IZQUIERDO, Spaltpilze bei der Verruga peruana, *Archives de Virchow*, page 411.

car il le compare tantôt à un bacille, tantôt à un streptocoque. Il est impossible de savoir si ce savant a rencontré ou non le même microbe que nous.

M. Letulle a étudié des pièces de verruga cutanée enlevées par M. Odriozola sur le vivant; il ne nous donne point le nombre des examens faits par lui. Il a trouvé d'une façon constante, dans ses préparations, un microbe identique à celui que nous avons vu, et comme lui semblable au bacille de Koch par sa forme et ses réactions vis-à-vis des matières colorantes.

Les lésions de la verruga (cutanée) consistent pour M. Letulle dans une infiltration du tissu cutané et sous-cutané par des cellules leucocytaires, sans caséification, sans cellules géantes, sans englobement des microbes par les phagocytes.

Si, au point de vue bactériologique, les constatations de M. Letulle et les nôtres concordent, il n'en est point tout à fait de même, comme on le voit, au point de vue histologique. Nous avons constaté la caséification dans deux organes, la rate et un ganglion; nous avons rencontré des cellules géantes dans le foie; nous avons noté la présence intracellulaire de certains microbes dans le poumon. Ces différences s'expliquent sans doute pas ce fait que nous n'avons point étudié les mêmes organes et que nous avons eu affaire à deux formes différentes de la même maladie. L'étude anatomo-pathologique de la verruga nous semble donc être encore à faire.

Les constatations de M. Letulle, jointes aux nôtres, ont fait faire au contraire, à notre avis, un pas tout à fait décisif à l'étude bactériologique de la verruga. — Tous deux, dans deux formes différentes de la maladie (ce qui prouve, en passant, l'identité de ces deux formes), nous avons rencontré un microorganisme semblable. Il ne nous paraît point possible que ce microbe soit autre chose que l'agent spécifique de la verruga. L'étude expérimentale de la maladie montrera si nos conclusions étaient exactes.

Le bacille de la verruga serait dans ce cas un microbe pathogène nouveau à ranger dans la catégorie des microorganismes dont le bacille de Koch est le type, et qui comprend, en dehors de lui, le bacille aviaire, le bacille de la tuberculose de la carpe, le bacille lépreux, les bacilles pseudo-tuberculeux du beurre, les bacilles de Bordoni-Uffreduzzi et de Czaplewski. Ce serait comme eux un *Sclerothrix*.

Rouen, 31 juillet 1898.

LE BACILLE DE LA DIPHTÉRIE

PULLULE-T-IL DANS LES ORGANES?

PAR M. LE D^r MÉTIN

MÉDECIN DES COLONIES

Dans leurs recherches sur la diphtérie, M. Löffler, MM. Roux et Yersin ont établi ¹ que l'on ne trouve le bacille spécifique que dans les fausses membranes, et que ce bacille est absent ou très rare dans les organes et le sang des personnes qui ont succombé à la diphtérie. Le bacille de la diphtérie ne pullule pas, d'après eux, dans les organes, et son développement paraît même bien-tôt entravé au point d'inoculation.

Au contraire, Frosch ², Kolisko et Paltauf ³, Wright ⁴ et d'autres savants, ont voulu démontrer que le bacille de la diphtérie pullule assez ordinairement dans le sang et les organes. En France, MM. Barbier et Richardière, dans des communications faites à la Société médicale des hôpitaux de Paris, ont, le 29 octobre 1897 et le 2 janvier 1898, apporté des observations desquelles ils concluent qu'à « l'autopsie d'enfants morts de la diphtérie, on peut constater dans un assez grand nombre de cas la présence du bacille de Löffler dans plusieurs organes (dans le sang, dans le poumon, dans la rate, et surtout fréquemment dans les centres bulbo-protubérantiels) ». Leurs recherches montreraient donc que « la présence du bacille de Löffler dans les organes serait loin de constituer une rareté ».

En présence de ces opinions contradictoires, nous avons, sur les conseils et les indications de M. Roux, entrepris une série d'expériences et recherché ce que devient le bacille diphtérique dans l'organisme animal. Nous nous sommes adressé au lapin et

1. *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 2, 1888.

2. Frosch, Die Verbreitung des Diphtheriebacillus in Körper des Menschen. *Zeitsch. f. Hyg.* XIII 1893.

3. Kolisko et Paltauf, Zum Wesen des Croup's und der Diphtherie, *Wiener Klin. Woch.*, n° 8, 1889.

4. Wright, Studies in the Pathology of Diphtherie. *Boston Med. and Surg. Journal*, novembre 1894.

au cobaye. Pour éliminer dans nos expériences sur le lapin l'action de la toxine diphtérique soluble, nous n'avons pas employé de cultures en milieux liquides, mais des émulsions en bouillon stérilisé de bacilles de Löffler, cultivés sur sérum. Les cultures inoculées étaient toutes âgées de 24 heures, et diluées au moment même de l'inoculation. De plus, pour mettre les bacilles ainsi inoculés dans les conditions les plus favorables à leur dissémination et à leur pullulation dans les organes, nous avons introduit ces émulsions dans le système veineux.

Chez le cobaye, nous avons fait des injections sous-cutanées, à l'abdomen, de cultures en bouillon âgées de 18 à 24 heures.

Nous nous sommes, pour ces expériences, servi de deux échantillons de bacilles mis obligeamment à notre disposition par M. Martin : l'un est le bacille bien connu dans la science sous le nom de bacille américain ou de Park et Williams ; l'autre est connu à l'Institut Pasteur sous le n° 261. Ces deux échantillons nous ont amené d'ailleurs aux mêmes résultats.

EXPÉRIENCE I. — Le 28 mars, un lapin reçoit dans la veine marginale de l'oreille une culture de 261 sur sérum délayée dans du bouillon stérile (1 c. c.). Le 29, le lapin ne paraît pas malade, mais il mange peu. Le 30, son poil est hérissé ; l'animal est triste ; il ne mange pas. Le 4^{er} avril, le lapin meurt à 2 heures de l'après-midi (100 heures après l'inoculation). L'autopsie, faite immédiatement après la mort, ne dénote, comme lésions, qu'une dilatation générale des vaisseaux, de la congestion des reins et des capsules surrénales. La rate est noirâtre, grosse. Les poumons sont sains. Le bulbe et l'encéphale paraissent normaux.

Le sang du cœur est examiné au microscope. On n'y rencontre aucun microorganisme. Ensemencé sur sérum (6 gouttes), il ne donne pas de culture.

Dans des préparations faites avec la pulpe de rate, de rein, de capsule surrénale, de poumon, de bulbe, de cerveau, le microscope ne montre aucun bacille diphtérique. Deux tubes de sérum sont ensemencés avec la pulpe, puisée purement, de chacun de ces organes : ces divers tubes restent stériles.

Exp. II. — Le 24 avril, on inocule dans la veine d'un lapin une culture sur sérum âgée de 24 heures, délayée dans 1 c. c. de bouillon stérile. Le lapin meurt le 29 avril. L'autopsie faite immédiatement après la mort montre les mêmes lésions que chez le lapin précédent.

Le sang du cœur, examiné au microscope, ne contient pas de bacilles. Six tubes de sérum sont largement ensemencés avec le sang puisé dans le cœur (10 gouttes pour chaque tube), une seule colonie est développée après 24 heures sur l'un de ces tubes.

La pulpe de la rate est examinée au microscope. On n'y voit aucun bacille. Mise à l'étuve à 30°, sous cloche humide, on y trouve après 48 heures une quantité assez abondante de bacilles de Löffler. Les autres organes ensemencés sur sérum ne donnent pas de colonies.

Exp. III. — Le 25 avril, un lapin est inoculé dans les mêmes conditions que les précédents. Il est trouvé mort le 1^{er} mai au matin. L'autopsie n'est faite que le 2 mai au matin, soit plus de 24 heures après la mort. Des préparations faites avec le sang du cœur et la pulpe des divers organes contiennent un très petit nombre de bacilles de Löffler qu'il faut chercher pour les trouver, et une assez grande abondance de *bactérium coli*.

D'autres lapins inoculés dans les mêmes conditions que les précédents et autopsiés immédiatement après la mort donnent les mêmes résultats que dans les expériences I et II. La rate, mise à l'étuve, donne aussi les mêmes résultats que dans l'expérience II.

De ces expériences on peut déduire que le bacille diphtérique introduit à l'état de pureté dans le système veineux du lapin ne se retrouve pas au microscope, qu'il ne pullule pas dans les organes. On ne le trouve qu'à l'état d'unités isolées et extrêmement rares. Pour le mettre en évidence, par les cultures sur sérum, il est nécessaire de faire de larges ensemencements, au moins 40 gouttes de sang pour avoir quelquefois une seule colonie, ou bien mettre la rate à l'étuve. Dans le cas où les lapins sont autopsiés tardivement après la mort, le bacille se développe plus ou moins abondamment dans le sang ou les organes, comme dans la rate mise à l'étuve; et on le retrouve en compagnie de microorganismes qui ont passé de l'intestin dans les organes.

A la suite de ces premières constatations, il était intéressant de rechercher à quel moment le bacille diphtérique disparaît du sang. Pour cela nous avons répété les expériences précédentes en ayant soin de faire des prises de sang dans l'oreille du lapin, à des intervalles variables après l'inoculation, ou en sacrifiant les animaux dont la rate était mise à l'étuve, puis ensemencée.

Exp. IV. — Un lapin reçoit le 2 mai, à 10 heures du matin, dans la veine, une culture de bacille de Löffler (bacille Park et Williams) sur sérum, diluée dans 1 c. c. de bouillon stérile. A 10 heures et demie, soit une demi-heure après l'inoculation, le sang pris dans la veine avec toutes les précautions de pureté nécessaires est examiné au microscope. On y trouve des bacilles en très petit nombre, libres entre les globules du sang. Une goutte de ce sang ensemencée sur sérum donne des colonies typiques de bacille de Löffler au bout de 24 heures.

A 44 heures, soit une heure après l'inoculation, le microscope ne montre plus, dans le sang puisé dans l'oreille, de bacilles libres. On voit dans quelques leucocytes polynucléaires des bacilles ayant à peu près conservé leur forme et mal colorés. L'ensemencement fait avec le sang ne donne que de rares colonies.

A 2 heures de l'après-midi, soit 4 heures après l'inoculation, une prise de sang est faite dans l'oreille. On n'y voit pas de bacilles libres. Dans les leucocytes polynucléaires on trouve des granulations éosinophiles.

Le lapin est sacrifié à 4 heures après-midi, soit 6 heures après l'inoculation. La rate ne renferme pas de bacilles. Ensemencée, elle ne donne pas de cultures. Mise à l'étuve, elle ne contient pas de bacilles après 48 heures. L'ensemencement à ce moment reste de même stérile. Les autres organes ne renferment pas de bacilles au moment de la mort.

EXP. V. — Un lapin est inoculé le 3 mai à 2 heures de l'après-midi. Le sang examiné une demi-heure après renferme de très rares bacilles libres entre les globules et donne des colonies sur sérum. Une heure après le sang ne renferme pas de bacilles libres. Deux heures après, pas de bacilles, mais des granulations éosinophiles.

Ce lapin est sacrifié le 4 mai, à 10 heures du matin, soit 30 heures après l'inoculation. Les organes et le sang ne donnent pas de culture. La rate, ensemencée, ne donne pas de culture ; mise à l'étuve, elle ne renferme pas de bacilles après 48 heures.

EXP. VI. — Un lapin inoculé le 3 mai à 2 heures de l'après-midi, dans les mêmes conditions que les précédents, est sacrifié le 5 mai, 48 heures après l'inoculation. La rate mise à l'étuve renferme quelques bacilles après 48 heures. Un ensemencement fait au moment de l'autopsie est resté stérile.

EXP. VII. — Un lapin inoculé le 3 mai, à 2 heures après-midi, est sacrifié le 6 mai, alors qu'il paraissait très malade, 68 heures après l'inoculation. Le sang puisé dans le cœur ne contient pas de microbes. La rate mise à l'étuve renferme, 48 heures après, un certain nombre de bacilles ; elle n'en renfermait pas de visibles au microscope au moment de l'autopsie.

EXP. VIII. — Un lapin, inoculé le 9 mai, est sacrifié 36 heures après. On ne voit pas de microbes dans le sang ni dans aucun organe. La rate, mise à l'étuve, ne montre aucun bacille après 48 heures.

Ces expériences montrent que le bacille diphtérique introduit dans le sang du lapin disparaît dans un intervalle compris entre une demi-heure et une heure après l'inoculation. Passé ce temps, le bacille est englobé dans les phagocytes où on peut le retrouver mal coloré dans les premières heures, puis il se transforme en granulations éosinophiles deux heures environ après l'inoculation. Les bacilles peuvent donc être si réduits en nombre qu'il est impossible de les mettre en évidence au moyen du microscope. Dans certains cas même, les ensemencements

faits avec le sang six heures après l'inoculation restent stériles.

De même, dans la rate et les autres organes, les bacilles sont très rares dans les premières vingt-quatre heures. Si l'on sacrifie les animaux à ce moment, on peut ensementer une grande quantité de pulpe sans obtenir de culture.

A mesure que l'empoisonnement progresse et que la mort approche, les bacilles sont plus fréquents, mais toujours cependant à l'état d'unités isolées, et pour les mettre en évidence, le meilleur moyen est de mettre la rate tout entière à l'étuve. C'est après la mort de l'animal que la pullulation se fait véritablement.

Une autre série d'expériences a été faite sur le cobaye et a donné des résultats tout à fait semblables :

Exp. ix. — Un cobaye reçoit le 1^{er} juillet, sous la peau de l'abdomen, 1 c. c. d'une culture en bouillon de 24 heures. Une heure après, on puise de l'exsudat œdémateux au point d'inoculation. Au microscope on y trouve quelques bacilles libres, assez peu nombreux. On ensemente une goutte de cet exsudat sur sérum. 24 heures après, 5 colonies ont poussé sur un tube. 2 heures après l'inoculation on prélève de l'exsudat : on y voit des bacilles libres un peu plus nombreux que dans l'exsudat puisé une heure après l'inoculation.

Le cobaye meurt le 3 juillet au matin, soit 36 heures après l'inoculation. Dans l'œdème du point inoculé et dans la sérosité péritonéale, on trouve des bacilles libres plus nombreux ; d'autres, en petit nombre aussi, sont englobés dans les phagocytes. Des préparations sont faites avec les ganglions inguinaux, le foie, la rate, le rein, la capsule surrénale, le poumon, le bulbe et le cerveau. On n'y voit pas de bacilles. La rate, mise à l'étuve, renferme des bacilles de Löffler 8 heures après.

Exp. x. — Un cobaye est inoculé le 4 juillet avec 1 c. c. de culture en bouillon âgée de 24 heures. Il meurt le 5 au soir. A l'autopsie faite de suite après la mort, on fait les mêmes constatations que dans l'expérience précédente, et la rate, mise à l'étuve, donne les mêmes résultats.

Exp. xi. — Un cobaye est inoculé le 7 juillet avec 1 c. c. de culture en bouillon de 24 heures. Il est sacrifié 2 heures après l'inoculation. Les organes ne renferment pas de microbes, pas plus que le sang. L'œdème du point d'inoculation renferme un nombre peu considérable de bacilles de Löffler. Une goutte de cet exsudat ensementé sur sérum donne 3 colonies typiques de bacilles diphtériques. La rate, mise à l'étuve, ne renferme pas de bacilles, 48 heures après. Ensemencée à ce moment (48 heures d'étuve), elle ne donne pas de colonies.

Exp. xii. — On inocule, le 7 juillet, sous la peau d'un cobaye, 1 c. c. d'une culture en bouillon de 24 heures. Le cobaye est sacrifié 4 heures après l'inoculation. Dans l'œdème, on ne trouve plus de bacilles. Une goutte de cet

exsudat ensemencée sur sérum donne 18 colonies typiques, 24 heures après. La sérosité péritonéale renferme très peu de bacilles. Ensemencée (1 goutte), elle ne donne pas de colonies. Le sang et les divers organes sont examinés au microscope ; on n'y trouve pas de bacilles. Leur ensemencement reste stérile. La rate mise à l'étuve ne renferme pas de bacilles 48 heures après et son ensemencement reste stérile.

Exp. xiii. — Un cobaye, inoculé le 9 juillet avec 1 c. c. de culture en bouillon âgée de 24 heures, est sacrifié 6 heures après. L'œdème examiné au microscope montre quelques bacilles. Une goutte de l'exsudat ensemencée sur sérum donne, 48 heures après, de très nombreuses colonies typiques. Une goutte de sérosité péritonéale ensemencée donne une colonie après 48 heures. La rate, qui ne renfermait pas de bacilles vus au microscope, au moment de l'autopsie, est mise à l'étuve. 24 heures après, on y trouve des bacilles de Löffler assez nombreux, et son ensemencement donne des colonies sur sérum.

Exp. xiv. — On injecte le 13 juillet, sous la peau d'un cobaye, 1 c. c. d'une culture en bouillon âgée de 24 heures. Ce cobaye est sacrifié 8 heures après. Une goutte d'œdème est prélevée purement, et ensemencée sur sérum : une seule colonie se développe. Au microscope, on ne trouve qu'avec peine de rares bacilles dans l'œdème. La sérosité péritonéale ensemencée (1 goutte) ne donne naissance à aucune colonie. La rate, qui ne renferme pas de bacilles visibles au microscope, est mise à l'étuve ; 48 heures après on y voit quelques rares bacilles.

Exp. xv. — Un cobaye femelle en état de gestation reçoit sous la peau 1 c. c. de culture en bouillon, le 19 juillet. Il meurt le 21 juillet au matin, 30 heures après l'inoculation. Une goutte d'exsudat œdémateux ensemencée sur sérum donne une dizaine de colonies. La sérosité péritonéale, où le microscope ne montre pas de bacilles, ne donne pas de colonies sur sérum. De même l'ensemencement fait avec le liquide pleurétique et le liquide amniotique et les divers organes reste stérile. Notons en passant que c'est la seule fois où nous ayons trouvé un épanchement pleurétique chez nos cobayes inoculés avec le bacille de Löffler, échantillon n° 261, et signalons aussi la stérilité du liquide amniotique.

En résumé, chez le cobaye, après l'inoculation sous-cutanée, comme chez le lapin, après les inoculations intra-veineuses, le bacille diphtérique n'a pas pullulé dans les organes. En examinant les expériences ci-dessus, on observe que dans l'exsudat œdémateux du point d'inoculation le nombre des bacilles paraît diminuer dans la première heure qui suit l'inoculation, puis il augmente jusqu'à la sixième heure, où il atteint son maximum, et diminue ensuite jusqu'à la mort, où ce nombre n'est pas plus grand qu'une heure après l'inoculation. De même, lorsqu'on met la rate à l'étuve, on ne trouve sûrement des bacilles dans cette rate que lorsqu'elle est extraite au moins 6 heures après l'inoculation.

En analysant de près la communication faite par M. Richardièrre à la Société Médicale des Hôpitaux le 2 janvier 1898, on voit que, dans les observations dont il apporte les résultats, le bacille de Löffler était toujours retrouvé en compagnie du streptocoque et du staphylocoque. Nous avons pensé que la présence de ces microorganismes n'était pas étrangère à la diffusion du bacille diphtérique constatée par cet auteur, et nous avons fait une nouvelle série d'expériences dans le but de déterminer si en réalité le streptocoque et le staphylocoque ont une influence sur la pullulation du bacille diphtérique dans les organes. Nous avons donc inoculé dans la veine, à des lapins, des cultures sur sérum émulsionnées dans du bouillon stérile, en ayant soin d'ajouter à cette émulsion une culture en bouillon de streptocoque ou de staphylocoque. Ces deux derniers microbes nous ont été obligeamment donnés, le premier par M. Marmorek, le second par M. Binot.

EXP. XVI. — Le 12 mai, à 10 heures du matin, un lapin reçoit dans la veine une culture de bacilles de Löffler sur sérum âgée de 24 heures, diluée dans 1 c. c. de bouillon, et à cette émulsion est ajouté 1/10 de c. c. de culture en bouillon ordinaire de streptocoque âgée de 24 heures. Du sang est puisé dans l'oreille 1 heure, 2 h., 4 h., 6 h., 8 h. après l'inoculation. Toutes ces préparations de sang montrent la présence des streptocoques et de bacilles diphtériques plus nombreux à mesure que la prise du sang est faite plus longtemps après l'inoculation. Le lapin meurt le 14 mai, 52 heures après l'inoculation, et l'autopsie est faite immédiatement après la mort. Des préparations faites avec le sang du cœur, la pulpe de rate, le foie, les reins, les poumons, le bulbe, le cerveau renferment toutes un certain nombre de streptocoques avec une petite quantité de bacilles diphtériques, qui nous ont paru plus gros qu'ils n'étaient au moment de l'inoculation.

EXP. XVII ET XVIII. — Deux lapins inoculés le 18 mai dans les mêmes conditions donnent les mêmes résultats.

EXP. XIX ET XX. — Le 22 mai, deux lapins reçoivent dans la veine une culture de Löffler sur sérum délayée dans 1 c. c. de bouillon, et additionnée de 1/2 c. c. de culture en bouillon de staphylocoque âgée de 24 heures. Le sang puisé à divers intervalles après l'inoculation renferme des bacilles de Löffler et des staphylocoques. A la mort, qui survient le 24 mai au matin, 50 et 54 heures après l'inoculation, le sang et les organes renferment des staphylocoques nombreux et des bacilles de Löffler en assez grande abondance.

EXP. XXI, XXII ET XXIII. — Des lapins sont inoculés dans les mêmes conditions que les deux précédents; on retrouve les mêmes résultats.

EXP. XXIV. — Un cobaye recoit le 19 juillet 1 c. c. de culture de diphthérie, en bouillon, âgée de 24 heures, et 1 c. c. de culture de streptocoque en bouillon ordinaire, âgée de 24 heures. Des prises d'œdème faites 2, 4, 6, 8 heures après l'inoculation montrent la présence du bacille de Löffler avec le streptocoque. A la mort, qui survient 30 heures après l'inoculation, les organes renferment tous une certaine quantité de bacilles de Löffler avec un grand nombre de streptocoques.

EXP. XXV ET XXVI. — Chez deux cobayes inoculés le 20 juillet dans les mêmes conditions, les résultats sont identiques.

EXP. XXVII, XXVIII ET XXIX. — L'inoculation, le 21 juillet, du bacille diphthérique associé au staphylocoque, sous la peau de trois cobayes, est suivie de mort en 28-32 heures, et à l'autopsie on retrouve dans tous les organes les bacilles diphthériques et le staphylocoque.

De cette seconde série d'expériences, il résulte que l'inoculation d'un mélange de bacilles de Löffler et de streptocoques ou de staphylocoques est plus sévère que l'inoculation du seul bacille diphthérique, et que le bacille diphthérique ne disparaît ni du sang ni des organes, mais qu'on le retrouve toujours, quand il est associé, à quelque moment qu'on puise le sang dans l'oreille, ou l'exsudat au point d'inoculation.

Pour conclure, nous dirons que le bacille de Löffler ne pullule pas dans les organes lorsqu'il a été introduit isolément dans l'organisme, et que, pour qu'on le retrouve dans le sang ou les organes, il faut, d'une part, ne faire l'autopsie que tardivement après la mort, et d'autre part, qu'il soit associé à d'autres microorganismes, tels que le streptocoque et le staphylocoque¹.

4. M. Cuoghi Costantini a fait paraître dans le *Polietlinico* du 1^{er} juin un article sur le même sujet, et les conclusions que je viens de donner sont les mêmes que celles du travail de M. Cuoghi.

L'ÉPIDÉMIE DE PESTE DE DJEDDAH (1898)

Par le Dr NOURY BEY

Médecin de la Quarantaine.

Préparateur à l'Institut Impérial de bactériologie de Constantinople.

L'épidémie a débuté le 21 mars 1898. A ce moment, l'administration de la Quarantaine, qui nous avait envoyé en mission à la Mecque, nous donna ordre de retourner immédiatement à Djeddah pour étudier l'affection au point de vue bactériologique. Cette étude n'a pu être conduite comme nous l'aurions désiré, et ce n'est qu'au prix des plus grandes difficultés que nous avons recueilli les quelques documents qui vont être résumés.

L'épidémie a éclaté parmi les portefaix travaillant aux « Haouch », sortes de grands entrepôts construits dans deux des quartiers de la ville (quartiers de Yemen et de Mazloun). Ces portefaix appartiennent à la tribu « Hadrami ». Ils ont été presque seuls atteints cette année, comme du reste l'an dernier.

L'enquête à laquelle nous nous sommes livré nous a démontré que l'origine première de la contamination doit être rapportée à des sacs de riz venant de Bombay et entreposés dans les « Haouch ». (Contamination directe ou contamination par les rats et souris?)

Le premier individu atteint (le nommé Salem Ben-Békir) fut pris le 21 mars de fièvre, céphalalgie, etc., avec bubon inguinal gauche; il guérit par la suite. D'autres cas suivirent bientôt, presque toujours dans les deux quartiers où existent les « Haouch »; le troisième quartier (Châm) fut moins éprouvé. Dès le début de l'affection, on vit dans les rues habitées par les pestiférés de nombreuses souris malades, se traînant avec peine et faciles à prendre à la main; il est remarquable que ces rongeurs n'aient point joué le rôle qu'on redoutait dans l'extension de la peste.

Le nombre des malades fut de 35, sur lesquels trois guérèrent. L'épidémie dura 27 jours.

Nous n'avons rien observé de bien nouveau au point de vue clinique. Les bubons siégeaient le plus souvent à l'une des régions inguinales, deux fois à l'aîne et au cou, deux fois au cou, une fois à l'aisselle.

Chez un malade seulement se sont montrés des phénomènes broncho-pneumoniques; ce malade guérit assez rapidement. Nous n'avons observé ni forme intestinale, ni forme hémorragique, ni éruptions cutanées. Il nous a été impossible de faire une seule autopsie, l'examen strict des malades offrant déjà les plus grands dangers (nous avons de bonnes raisons pour l'affirmer.)

Quatorze bubons ont été étudiés au point de vue bactériologique. Parmi eux, 10 étaient déjà ouverts et en pleine suppuration (8^e au 10^e jour de l'affection). Tantôt l'ouverture était spontanée, le plus souvent elle résultait d'une cautérisation au fer rouge pratiquée par le malade lui-même. Le pus de ces dix bubons,ensemencé à plusieurs reprises sur gélose, n'a jamais donné de cultures du bacille de Yersin; nous avons par contre isolé facilement des staphylocoques, des streptocoques, des colibacilles, des tétragènes.

Tous les malades dont il vient d'être question ont succombé, et l'on est en droit de se demander si les infections secondaires n'ont pas joué un rôle prédominant dans cette terminaison fatale.

Dans deux bubons non suppurés (3^e et 4^e jour de l'affection) nous avons puisé la pulpe ganglionnaire qui nous a montré au microscope de nombreux bacilles pesteux types; les cultures ont été obtenues pures d'emblée.

Enfin, dans deux bubons suppurés et fermés (au 10^e et 12^e jour de l'affection), le pus prélevé en grande quantité et soumis à l'examen microscopique et aux cultures s'est révélé absolument stérile; les malades ont guéri. Nous pensons que plusieurs des dix malades dont nous avons parlé plus haut auraient également guéri s'ils s'étaient abstenus de leur thérapeutique intempestive ou si, mieux encore, ils avaient consenti à se laisser soigner.

Deux examens de sang, chez les deux malades aux bubons aseptiques, sont restés négatifs. Les cultures faites avec les crachats de l'un de ces malades, atteint de broncho-pneumonie,

n'ont pas donné non plus de colonies du bacille de la peste.

Quatre souris ramassées mourantes dans les rues ont été également étudiées. A l'autopsie on trouvait une congestion généralisée des viscères avec hypertrophie de la rate, laquelle était parsemée de fines granulations jaunâtres. Dans le sang et la pulpe des organes, les bacilles de Yersin étaient extrêmement abondants; des cultures pures ont été obtenues avec la plus grande facilité.

Les bacilles rencontrés par nous chez l'homme et la souris étaient absolument caractéristiques. Dans la pulpe des bubons, et le suc des organes des souris, bacilles classiques en navette, avec un certain nombre de grosses formes rondes involutives, formes qu'on retrouvait dans les cultures (surtout anciennes).

Ensemencés dans le bouillon, nos bacilles donnent d'abord un dépôt floconneux avec un trouble léger du liquide, puis un trouble assez marqué, limité aux régions superficielles et suivi de l'apparition d'un voile. Ce voile est très épais au niveau des parois du tube, à peine perceptible sur le reste de la surface libre; il rappelle absolument l'anneau des cultures du pneumo-bacille.

Sur gélose, nous avons rencontré, comme Yersin, de grandes et de petites colonies, ces dernières bien plus nombreuses.

Les bacilles, en chaînette dans le bouillon, offraient au contraire une forme assez allongée sur gélose, etc... En somme, caractères classiques.

Les cultures se faisaient infiniment mieux à 30° qu'à 35°. A 40° elles ont toujours échoué. A 30° on peut isoler facilement le bacille en 12 heures sur la gélose.

Avec une trace de suc splénique d'une souris morte de l'affection naturelle, nous avons inoculé sous la peau un lapin de taille moyenne qui est mort en 60 heures avec les signes et lésions ordinaires.

Avec de petites doses de plusieurs cultures, nous avons inoculé, sous la peau, des cobayes de 450 à 500 grammes qui ont succombé en 2-4 jours; ils offraient également les caractères cliniques et anatomiques bien connus.

Inutile de dire que nous n'avons pu faire aucune recherche d'ordre sérodiagnostique ni utiliser le sérum antipesteux que M. le Dr Roux avait eu la bonté d'envoyer à Constantinople et à Djeddah.

Constantinople, juillet 1898.

REVUES ET ANALYSES

DU POUVOIR BACTÉRICIDE DES LEUCOCYTES

PAR LE D^r BESREDKA

(Conférence faite à l'Institut Pasteur le 16 juillet 1898.)

Depuis quelques années, il a paru un nombre considérable de travaux ayant trait aux propriétés bactéricides du sang et en particulier des leucocytes, et qui visent à rattacher les problèmes de l'immunité à l'action bactéricide des humeurs de l'organisme.

Les humeurs, dans la conception primitive des médecins allemands et belges, auteurs de ces travaux, auraient pour mission de veiller à la désinfection des organes internes, à la façon des antiseptiques servant journellement à l'usage externe.

Cette théorie purement humorale, qui, naturelle au début, n'a pas tardé à se montrer bien simpliste, a eu cependant le mérite de susciter de nombreuses expériences, qui ont ramené leurs auteurs à de meilleurs sentiments vis-à-vis de la théorie cellulaire.

L'étude des propriétés bactéricides des divers éléments du sang, dans ses rapports avec l'immunité, demanderait beaucoup trop de développements; nous limiterons donc le sujet de cette Revue à l'étude de l'origine des matières bactéricides du sang. Nous ne traiterons de leurs rapports avec l'immunité qu'en tant qu'il sera strictement nécessaire.

Pour mettre un peu d'ordre dans cette question fort compliquée, nous croyons utile d'établir différentes périodes : cette division est justifiée par l'évolution successive des idées sur les matières bactéricides du sérum et leurs sources d'origine.

I

C'est incontestablement M. Buchner, de Munich, qui a le droit d'être considéré comme le chef autorisé de la doctrine humorale, dans laquelle le parti intransigeant est représenté au début par les professeurs Emmerich et Tsuboï.

Buchner considérait la propriété bactéricide du sérum comme une manifestation vitale; Emmerich et Tsuboï n'y voient qu'une réaction chimique pure et simple. Ils considèrent la sérine comme la substance bactéricide du sérum par excellence, et expliquent la perte de son pouvoir par le chauffage à 55°, en admettant qu'à cette température la molécule complexe de la sérine se désagrège en perdant son élément alcalin, lequel, devenu libre, se combine à l'acide libre (?) présent dans le sérum; d'où impossibilité pour le sérum de récupérer sa propriété bactéricide une fois revenu à la température normale, la composition chimique du sérum n'étant plus la même.

Emmerich et Tsuboï trouvent la justification de leur hypothèse dans ce fait que le sérum chauffé et dépourvu par conséquent de son pouvoir bactéricide, le reprend lorsque l'on le traite par une solution étendue d'alcali.

Cette expérience serait en effet démonstrative et fort intéressante; en effet, voilà un sérum qui est contenu dans un tube à essai, donc à l'abri de toute influence de l'organisme, et qui, d'inoffensif après le chauffage, redevient à volonté aussi bactéricide qu'il l'était primitivement, avant l'action de la chaleur.

Ceci méritait d'être étudié de plus près. Buchner, après avoir fait cette étude, se montra d'un scepticisme peu encourageant vis-à-vis des conclusions de Emmerich et Tsuboï, et s'en trouva affermi dans ses idées propres.

Avant Buchner, divers expérimentateurs avaient observé la destruction des microbes amenés au contact du sang et d'autres humeurs organiques. Ainsi, Fodor ayant constaté la disparition des bactériidies charbonneuses injectées dans le sang du lapin, en conclut que le plasma jouit d'un pouvoir destructif, conclusion qu'il crut avoir justifiée par des expériences faites sur le sang *in vitro*.

La même influence du sang défibriné sur le charbon a été ensuite constatée par Nuttall, qui a confirmé les conclusions de Fodor, et les a étendues à l'humeur aqueuse du lapin et à d'autres liquides organiques. C'est lui qui a signalé le premier que le sang chauffé à 55° perd sa propriété bactéricide.

En s'appuyant sur ces faits, ainsi que sur d'autres analogues fournis notamment par Behring et Flügge, M. Buchner a construit toute une théorie de l'immunité, ayant pour base l'action bactéricide des humeurs.

Dans cette théorie, qui est l'antipode de la théorie phagocytaire, le pouvoir bactéricide du sang appartient au sérum lui-même, et non pas à une action directe des éléments cellulaires du sang; contrairement à Emmerich, Buchner considère ce pouvoir comme une réaction vitale de l'organisme.

nom d'« alexine »; et il faut avouer qu'à cet égard ses efforts n'ont pas été couronnés de succès.

Toutes nos connaissances actuelles se réduisent à peu près à ce caractère unique, mais précieux, qui a été observé encore par Nuttall : c'est la façon dont les alexines se comportent vis-à-vis du chauffage à 55°.

Les autres caractères des alexines, étudiés par Buchner, sont intéressants, mais moins caractéristiques. Ainsi il a vu que les substances bactéricides du sérum sont indifférentes vis-à-vis des basses températures; qu'elles ont besoin, pour être mises en jeu, de différents sels; que les alexines auxquelles on enlève ces sels par la dialyse perdent leur propriété; en réajoutant ces sels au sérum, on lui rend le pouvoir bactéricide.

Quant à caractériser de plus près la matière albuminoïde des alexines, Büchner y a renoncé. Telle est la physionomie un peu vague des alexines, partie constituante du sérum, d'après Büchner, et fonctionnant, toujours d'après lui, dans l'organisme de la même façon qu'en dehors de lui.

II

Les idées humorales de Büchner ont rencontré l'adhésion chaleureuse de M. Denys, de Louvain, qui a publié et inspiré plusieurs mémoires dans lesquels ces idées sont défendues avec beaucoup de conviction.

Quand on relit ces travaux en ce moment, où les idées en général et celles de leurs auteurs en particulier se sont modifiées, on s'étonne du tribut involontaire que payent aux idées régnantes les conclusions scientifiques, qui peuvent changer, alors que les faits qui ont servi à les justifier sont restés immuables.

Ainsi Bastin, élève de Denys, se propose d'étudier en 1892 l'effet produit sur le pouvoir bactéricide du sang par l'injection des microbes et de leurs produits. En constatant que ce pouvoir est dans ces cas diminué ou aboli, il se demande si cela n'est pas dû à l'action des toxines bactériennes sur les substances bactéricides du sérum, et à la suite d'une série d'expériences, exactes en elles-mêmes, il arrive à la confirmation de son hypothèse, d'une neutralisation des toxines par les substances bactéricides du sérum.

En expérimentant toujours dans le même ordre d'idées, Bastin a constaté ensuite que dans les infections généralisées, aboutissant à une mort rapide, le pouvoir bactéricide du sang est diminué ou aboli, et que le degré de cette diminution paraît être en rapport avec l'intensité de l'affection.

Il est entendu que les expériences ont été effectuées avec le sang retiré des vaisseaux; et maintenant que nous connaissons le véritable mécanisme de ces phénomènes, nous savons à quoi nous en tenir quand l'auteur affirme avoir la conviction que le pouvoir bactéricide du sang doit jouer un rôle important dans la défense de l'organisme contre les microbes.

Les substances bactéricides propres au sérum proviennent, d'après l'auteur, d'une élaboration spéciale de l'organisme, et nulle part, au cours de son mémoire, nous ne trouvons la moindre mention des globules blancs.

Le travail paru l'année suivante, celui de Denys et de Kaidin, témoigne de la même confiance dans les idées de Büchner, comme on le voit dans la phrase suivante: « Ces liquides (sang, sérum, lymphe), constituent de vraies solutions antiseptiques; à ce point de vue, nos travaux confirment complètement la manière de voir de Nuttall, Buchner, Emmerich et de beaucoup d'autres »; et, un peu plus loin dans le même mémoire, M. Denys résume ses nombreuses expériences par la déclaration catégorique que voici: « Nous sommes donc partisans d'une action énergique des humeurs dans la défense de l'organisme. »

Ainsi nous voyons toute une série de travaux se succéder qui, sans souffler mot du rôle des leucocytes, attribuent à la propriété bactéricide du sang un rôle essentiel dans l'immunité, et la considèrent comme un caractère inhérent, indissolublement lié au sérum, par conséquent, appartenant au plasma du sang en circulation.

Telle a été la première période que nous pourrions désigner sous le nom de *période préleucocytaire*; et dire qu'elle a eu lieu à l'époque où la phagocytose entrait presque dans sa dixième année d'existence!

III

On dirait qu'il avait été écrit que la doctrine cellulaire de l'immunité devrait ses plus belles pages à ses adversaires les plus convaincus. Toute son histoire est là pour le prouver. Tantôt directement, comme c'est le cas pour le laboratoire de Denys, tantôt et le plus souvent indirectement, ces adversaires contribuaient à découvrir des nouvelles preuves de son importance, là précisément où ils croyaient avoir démontré sa faillite irréparable.

C'est à M. Denys que revient le mérite d'avoir inauguré la *seconde période* dans l'étude de la fonction bactéricide du sang.

Cette période se caractérise par la place prédominante donnée aux leucocytes, au détriment du sérum, dont le rôle devient passif et se trouve ainsi relégué au dernier plan.

Les expériences de Denys sont aussi démonstratives que simples. Par une technique assez ingénieuse de filtration, il parvient à séparer du sang ses globules blancs et rien que ces globules; il compare ensuite les pouvoirs bactéricides du sang complet et du sang dépouillé de ses leucocytes; et chaque fois il constate que dès qu'il enlève au sang par filtration ses globules blancs, du même coup il le prive de la plus grande partie de son pouvoir bactéricide.

C'est là une expérience fondamentale, dont l'interprétation n'est pas discutable : ce sont les globules blancs du sang qui sont la source principale de la propriété bactéricide que l'on a jusqu'ici, à tort, attribuée au sérum.

S'il en est ainsi, on devait pouvoir restituer au sang séparé de ses leucocytes, et par cela devenu inactif, des propriétés bactéricides, en lui rendant des leucocytes : c'est ce qui a été réalisé par Denys. En ajoutant au sang filtré des globules de pus obtenus avec des cultures mortes de staphylocoques, il a réussi à régénérer le sang, c'est-à-dire à lui communiquer un pouvoir bactéricide considérable.

Il ressort donc de ces expériences que les substances bactéricides du sang ont pour siège les éléments cellulaires, les globules blancs; quant à la partie liquide du sang, elle en est dépourvue à l'état vivant, et si elle devient bactéricide, ce n'est qu'en empruntant cette propriété aux globules blancs.

Voilà déjà qui est acquis.

Nous ferons toutefois remarquer que M. Denys, si on en juge d'après ses différents travaux, ne paraît pas être partisan de la théorie exclusivement cellulaire; les leucocytes ne seraient pas pour lui la source unique du pouvoir bactéricide du sang, le sérum pouvant en posséder aussi pour son propre compte.

Cette réserve faite, reportons-nous maintenant au chapitre précédent et souvenons-nous que Bastin, élève de Denys, en étudiant ce qui se passe avec le pouvoir bactéricide du sang après l'injection des microbes, avait conclu à la neutralisation des toxines par les substances bactéricides propres du sérum.

Cette conclusion purement humorale a dû inquiéter M. Denys dès qu'il a pu s'assurer par lui-même que le sérum dans l'organisme vivant n'intervient pas pour beaucoup dans la destruction des microbes. Il a donc chargé un autre de ses élèves, M. Havet, de reprendre la question, en lui recommandant probablement de se préoccuper des leucocytes.

Les résultats n'étaient pas difficiles à prévoir. M. Havet a constaté, en effet, que si l'on injecte des microbes dans le sang, le pouvoir bactéricide diminue graduellement au fur et à mesure que les leucocytes disparaissent; que la perte du pouvoir bactéricide marche de pair

avec la disparition des leucocytes; qu'enfin la réapparition du pouvoir bactéricide, qui a lieu un certain temps après l'injection, coïncide avec le retour des leucocytes dans le sang.

Le même parallélisme entre le pouvoir bactéricide et les réactions leucocytaires a été constaté par l'auteur lorsqu'il a injecté dans le sang, non pas des microbes, mais des produits microbiens.

Ces expériences démontrent donc avec évidence que l'hypothèse primitive de Bastin, la neutralisation dans le sérum, basée sur la théorie humorale, est complètement erronée; d'autre part, elles portent cet enseignement que quiconque voudra dorénavant s'attacher à l'étude des substances bactéricides du sang, devra tenir compte des leucocytes, et d'eux seuls.

C'est ce qu'a compris Buchner, dont la doctrine humorale ne pouvait persister en présence des faits aussi précis. Force lui a été de faire d'importantes concessions.

Ce n'est pas sans formuler des objections au sujet de la technique de filtration de Denys, et par cela même au sujet de ses conclusions, que Buchner, à la suite de ses propres expériences, a renoncé à sa manière primitive de voir, et a finalement accepté les conclusions du savant belge.

Que les leucocytes soient le *primum movens* dans la destruction des microbes, personne ne le met donc plus en doute, mais M. Buchner se sépare de M. Metchnikoff quand il s'agit d'expliquer le mode d'action des leucocytes.

En effet, en 1894 il a émis une théorie de conciliation qui est connue sous le nom de théorie des alexines.

M. Buchner reconnaît volontiers le rôle important des leucocytes, puisqu'il déclare que ce sont eux qui accourent dans les endroits menacés par les microbes; seulement, il suppose, et c'est pour cela que sa théorie n'est pas de la phagocytose pure, que les leucocytes mettent en œuvre leur influence destructive non seulement dans l'intérieur de leurs corps protoplasmiques, mais encore en dehors d'eux, dans le plasma sanguin.

Et voici comment il est arrivé à justifier cette manière de voir.

En reprenant les expériences de Denys résumées plus haut, Buchner a pu en effet constater ce fait très important qu'en ajoutant des leucocytes à un sérum inactif, on lui restitue par cela même un pouvoir bactéricide notable.

Une question s'impose alors naturellement, c'est de savoir quel est le mécanisme du phénomène.

Denys déclare catégoriquement que c'est le fait de la phagocytose, et il le dit en s'appuyant sur l'examen microscopique.

Buchner est du même avis : il affirme avoir assisté en expérimen-

tant avec des exsudats leucocytaires « à la phagocytose la plus belle et la plus prononcée » ; mais, ajoute-t-il tout à coup, la phagocytose peut ne pas être la cause principale de la destruction des microbes, celle-ci pouvant s'accomplir sous l'influence des produits solubles *sécrétés* par les leucocytes.

Pour formuler une thèse d'une portée théorique aussi générale, un savant comme M. Buchner doit avoir des preuves tout à fait démonstratives.

Sur quoi se base-t-il pourtant pour parler de *sécrétion* ? Sur le fait que les leucocytes, frappés dans leur vitalité par la congélation, fournissent un liquide bactéricide, bien qu'ils ne soient plus capables de fonctionner en tant que phagocytes.

Est-ce là une démonstration suffisante ?

Nous ne le pensons pas. Est-ce qu'une substance bactéricide quelconque renfermée dans une fiole devient une sécrétion par le fait que la fiole a été cassée ? En congelant dans un mélange réfrigérant l'exsudat leucocytaire et en le redissolvant ensuite, Buchner a tout simplement rendu le protoplasma ainsi *tué* propre à la diffusion facile de sa substance bactéricide, mais rien ne nous autorise à admettre que cette diffusion soit un mécanisme « de sécrétion physiologique du protoplasma leucocytaire vivant ».

La seule conclusion logique que comporte l'expérience très intéressante de M. Buchner est celle-ci : les leucocytes sont capables de fournir des substances bactéricides, lorsqu'ils sont soumis à la congélation préalable, ce qui n'est pas précisément le cas dans l'organisme vivant.

Cependant Buchner n'en persiste pas moins à considérer la sécrétion leucocytaire comme un phénomène vital, ayant la primauté dans la question de l'immunité.

Pour nous cette sécrétion n'est qu'une vue de l'esprit, n'ayant pour elle jusqu'ici aucune base expérimentale.

Et en effet, depuis 1894, de nombreux travaux ont été publiés par les élèves de Buchner, sans qu'ils aient pu apporter le moindre fait sérieux à l'appui de cette hypothèse ; et pourtant c'est elle qui est le point unique du litige entre la phagocytose et la théorie dite humorale.

Nous devons toutefois remarquer que Buchner ne se montre plus maintenant aussi enthousiaste de la sécrétion leucocytaire qu'il l'avait été auparavant. Un de ses anciens élèves qui s'est beaucoup occupé de la question, M. Schattenffroh, est même allé jusqu'à dire, dans son récent mémoire, qu'aucun fait invoqué ou par Buchner ou par ses élèves (M. Hahn entre autres) ne saurait être interprété dans le sens de la sécrétion leucocytaire.

Cette déclaration d'un ancien élève de Buchner est précieuse en ce sens qu'elle fait avancer la question d'un pas important vers le rapprochement de deux théories ennemies.

Pour en finir avec cette question, ajoutons que s'il n'y a aucune preuve en faveur de la sécrétion leucocytaire, il y a en revanche une expérience de M. Metchnikoff qui plaide contre.

Rappelons-nous que l'exemple pour ainsi dire classique de l'action bactéricide des humeurs est, d'après les auteurs allemands, celui du phénomène de Pfeiffer.

Si réellement les leucocytes sont doués de la propriété de sécréter, supposition qui *a priori* est fort probable, vu que tant d'autres cellules possèdent une propriété analogue, c'est sûrement dans le phénomène de Pfeiffer que cette propriété doit se révéler de la façon la plus manifeste.

Renforçons les leucocytes par l'injection préalable de bouillon ; si le pouvoir de sécrétion est une fonction physiologique des leucocytes, ce pouvoir devrait se trouver renforcé du même coup, et chez l'animal préparé par cette injection, nous devrions assister à un phénomène de Pfeiffer beaucoup plus accentué que celui qu'on voit chez l'animal non préparé. En réalité, il n'en est rien : au contraire, quand le système leucocytaire de la cavité péritonéale se trouve en état de suractivité, il n'y a plus de phénomène de Pfeiffer, il n'y a plus d'action des humeurs, il n'y a donc plus de sécrétion leucocytaire.

Il est donc évident que le fait de la présence des substances bactéricides dans les humeurs, dans le liquide péritonéal en particulier, ne peut nullement être considéré comme relevant de la fonction physiologique des leucocytes ; comme l'a démontré M. Metchnikoff, il s'agit là d'un phénomène pathologique lié à la souffrance des leucocytes, à la phagolyse.

V

Quelles que soient les idées sur le mode d'action des leucocytes, toujours est-il qu'ils agissent, et plusieurs savants se sont demandé quelle est la nature de la substance active des leucocytes.

Tout le monde a encore présente à l'esprit la tentative infructueuse de MM. Hankin et Kanthack, de considérer les granulations éosinophiles comme bactéricides des globules blancs.

Nous ne pouvons que mentionner la tendance de MM. Vaughan et Kossel de ramener la question sur le terrain chimique ; pour eux, ce sont l'acide nucléique ou les nucléines qui conféreraient aux leucocytes leur fonction d'agents microbicides ; mais cette supposition a besoin de preuves plus concluantes que celles qui ont pu être apportées jusqu'ici, et il semble qu'on soit allé un peu trop vite dans

le désir de trouver les substances bactéricides toutes faites sous forme de nucléines ou granulations éosinophiles.

La tendance des bactériologistes de revenir autant que possible sur le terrain chimique a pourtant communiqué une nouvelle orientation aux travaux sur le pouvoir bactéricide des leucocytes.

C'est en Allemagne que les tendances chimiques dans l'étude des leucocytes se sont le plus manifestées. Comme cette nouvelle direction est toute récente, il nous est impossible pour le moment de donner une idée d'ensemble de ces recherches ; nous sommes donc réduits à résumer séparément les travaux qui s'imposent le plus à notre attention.

Nous nous proposons de parler de travaux de MM. Jacob, Löwit et Schattenfroh. Tous ces travaux doivent être rangés dans une même catégorie : ils ont ceci de commun qu'ils s'occupent des « extraits » retirés des corps des leucocytes.

VI

M. Jacob, qui est très connu par ses recherches sur les globules blancs, prépare « l'extrait » leucocytaire de la façon suivante. Le sang recueilli directement de la carotide est additionné d'une solution de carbonate de soude à 0,5 0/0 ; il y ajoute du chloroforme (1 p. 100 du liquide) et abandonne le mélange pendant 24 heures à la température de la chambre ; il filtre, et le filtratum additionné à nouveau d'un peu de chloroforme est « l'extrait » en question.

Par l'injection de protalbumose sous la peau des lapins, il provoque une hypoleucocytose qui est suivie d'une hyperleucocytose. Il recueille le sang à ces deux moments, et aussi un certain temps après la disparition de l'hyperleucocytose (40 heures après l'injection).

Le sang recueilli à chacune de ces trois saignées est divisé en trois portions ; une portion sert à obtenir du sérum par le procédé ordinaire ; une autre portion est employée telle quelle : elle représente donc le sang complet ; la troisième portion sert à préparer « l'extrait » leucocytaire dont il vient d'être question.

Il obtient ainsi neuf différentes préparations de sang, sans compter celles du sang normal dont il tire aussi trois préparations : sérum, sang complet et extrait leucocytaire. En tout, cela fait douze liqueurs dont il se propose d'étudier les vertus préventives vis-à-vis d'une dose mortelle de pneumocoques.

Les résultats de ces expériences sont très intéressants, si on en juge d'après le résumé fait par l'auteur. Ainsi, les extraits « leucocytaires » se sont montrés plus actifs que le sang complet, et ce dernier supérieur au sérum seul.

C'est là le fait capital du mémoire. L'auteur dit ensuite que dans

certain cas la différence a été notable quand on comparait les préparations provenant du stade hypo et hyperleucocytaire; en ce qui concerne le sérum pur, cette différence était nulle, c'est-à-dire que le résultat était le même qu'on employât le sérum du stade hypoleucocytaire ou hyperleucocytaire.

En ce qui concerne le sang normal, là aussi l'effet de l'« extrait » leucocytaire a été plus prononcé que celui du sang complet, et encore beaucoup plus que celui du sérum seul.

Comment donc faut-il interpréter l'action aussi évidente des extraits leucocytaires? M. Jacob déclare que la phagocytose n'est pour rien dans l'action de ses « extraits », pourtant si actifs dans leurs deux propriétés préventive et bactéricide (ce qui est un pour l'auteur).

Nous avons déjà répondu à une objection identique formulée par M. Buchner; nous n'y reviendrons plus.

Admettons donc que la phagocytose n'est pour rien dans les « extraits » leucocytaires en général, et dans celui de M. Jacob en particulier.

Mais, en ce qui concerne ce dernier savant, nous nous permettrons d'émettre quelques doutes sur la participation des leucocytes eux-mêmes.

En effet, quand on examine de près les protocoles d'expérience de M. Jacob, on éprouve une certaine désillusion, et, pour la justifier, il est de notre devoir d'exposer les résultats d'une série (III) d'expériences.

Dans cette série, qui comprend 11 lapins :

a). 2 ont été traités préventivement par le *sérum* (hypo et hyperleucocytaire); ils ont survécu tous les deux.

b). Sur 4 lapins, traités par le *sang complet*, les 2 qui ont reçu du sang hypoleucocytaire sont morts; les 2 autres qui ont reçu du sang hyperleucocytaire ont survécu.

c). Enfin, et c'est là le point essentiel, 5 lapins ont été traités avec l'extrait leucocytaire (avec une dose deux fois plus forte que précédemment); sur ces 5 lapins, 2 seulement ont survécu (extrait hyperleucocytaire), trois sont morts (extrait hypoleucocytaire).

Il en résulte donc que la réalité est moins brillante que cela ne paraît être si on en juge d'après les conclusions de l'auteur.

Voici un « extrait » leucocytaire qui, à la dose de 15 c. c., laisse périr trois lapins sur cinq, tandis que la dose deux fois moindre (7 c. c.) du sérum ordinaire suffit pour préserver l'animal chaque fois que l'on en injecte.

Et chose curieuse! de ces trois lapins ayant succombé malgré l'extrait, un est mort au bout de 22 heures; le second en moins de 11 heures (l'expérience a été faite le soir et le lapin fût trouvé mort le

lendemain matin) et le troisième au bout de 1 heure, tandis que le témoin ne meurt généralement, d'après l'auteur, qu'au bout de 34 heures.

M. Jacob ne semble pas y faire attention ; on conviendra cependant que le fait est étrange ; et on se demande si la substance active des leucocytes n'entrant que pour une très faible part dans la constitution de l'« extrait », le chloroforme n'y serait pas entré pour beaucoup trop au détriment de la netteté du résultat.

Nous ne pouvons pas nous arrêter davantage à ce mémoire, d'ailleurs très intéressant dans sa conception. Nous passons aux recherches de M. Löwit, professeur de pathologie générale à Innsbruck.

VII

M. Löwit a fait paraître en 1897 un grand mémoire sur les leucocytes et leurs rapports avec le pouvoir bactéricide du sang. Ce qui est précieux dans ce travail, c'est la prudente réserve de l'auteur dès qu'il s'agit de tirer une conclusion décisive après l'exposé d'une longue série d'expériences.

Mais au point de vue des faits nouveaux et de la façon de conduire les expériences, ce mémoire laisse à désirer, bien qu'il porte la marque d'un labeur tenace et d'une habileté d'expérimentation remarquable.

L'auteur se propose de résoudre deux questions :

Sont-ce véritablement les leucocytes qui détiennent le pouvoir bactéricide ? et si oui, peut-on en extraire *in vivo* la substance bactéricide.

Ce sont des questions que, comme nous le savons déjà, d'autres auteurs ont abordées, mais par des procédés autres que ceux dont s'est servi M. Löwit.

Voici comment il procède : au lieu de filtrer les globules blancs, comme l'a fait Denys, pour savoir ce que devient le pouvoir bactéricide du sang dépouillé de ses leucocytes, Löwit cherche à atteindre le même effet *in vivo* par un moyen un peu héroïque : il lie l'aorte immédiatement après l'émergence du tronc brachio-céphalique.

C'est là une opération peu banale, surtout si on tient compte des difficultés énormes qu'il a dû surmonter ; il a eu tout le temps à lutter contre l'œdème des poumons qui le menaçait à chaque instant ; il a dû avoir soin de bien curariser l'animal pour empêcher la contraction des muscles, ce qui aurait déterminé un œdème fatal ; de bien conduire la respiration artificielle et de la maintenir toujours au même degré ; de surveiller attentivement le cœur qui, fortement incommodé par la ligature de l'aorte, ne demandait qu'à céder, etc.

Malgré toute l'habileté de l'auteur, il y a eu de nombreux accidents, puisque les lapins succombaient avant qu'on ait eu le temps de les utiliser. Dans les cas favorables, c'est-à-dire, lorsque l'animal échappait à la mort immédiate, toutes les recommandations sus-indiquées étant minutieusement exécutées, il ne pouvait cependant survivre plus de deux heures.

C'est dans de telles conditions réputées favorables qu'opérait M. Löwit.

De ses nombreuses expériences l'auteur tire la conclusion suivante : lorsque, après la ligature de l'aorte, le nombre de leucocytes tombe au-dessous de 800 dans un millimètre cube, le pouvoir bactéricide du sang est notablement diminué ou aboli ; lorsque le nombre de leucocytes dépasse 1,000 dans un millimètre cube, le pouvoir bactéricide ne se distingue presque pas de l'état normal. Il ajoute ensuite que, vu la disparition des polynucléaires dans les cas d'hypoleucocytose notable (au-dessous de 800), on serait autorisé à considérer ces leucocytes comme les possesseurs de la substance bactéricide.

Les conclusions de M. Löwit auraient certainement un grand mérite, notamment celui de confirmer les expériences de Denys et de les étendre aux phénomènes se passant *in vivo*, mais malheureusement les expériences qui en font la base prêtent le flanc à des objections sérieuses.

Tout d'abord, M. Löwit ne devrait pas, croyons-nous, avoir une confiance aussi absolue dans des expériences exécutées dans des conditions aussi peu ordinaires.

Si la ligature de l'aorte n'amenait qu'un abaissement considérable des leucocytes et rien de plus, l'auteur serait en plein droit d'en conclure que le pouvoir bactéricide est lié à la présence des leucocytes ; mais ce n'est pas précisément le cas, comme l'a d'ailleurs bien vu M. Löwit lui-même. A côté d'une hypoleucocytose notable se passent des phénomènes si compliqués et compromettant à tel point l'organisme, que l'animal meurt dans le cas le plus favorable au bout de 2 heures. Le fonctionnement de tous les organes et en particulier des leucocytes ne saurait évidemment être celui de l'état normal.

M. Löwit a constaté lui-même que le sang contient dans ces conditions nombre de débris leucocytaires, produits de leur destruction, que la température rectale descend à des degrés impossibles, de 29° à 25° : et c'est au milieu de cet affolement général de l'organisme qu'il cherche à établir des relations *exactes* (à quelques leucocytes près), entre le nombre de leucocytes et le pouvoir bactéricide...

La seconde objection que nous nous permettons de formuler a trait à la précision des numérations de globules blancs. Au-dessus de 1,000 leucocytes, nous dit-on, le pouvoir bactéricide reste tel quel, mais déjà, au-dessous de 800, il est très diminué ou aboli.

D'abord nous ne nous expliquons pas bien comment une hypoleucocytose aussi profonde que celle qui ne laisse que 1,000 globules blancs ne retient nullement ou peu sur le pouvoir bactéricide, et qu'à 800 leucocytes le pouvoir bactéricide se trouve tout d'un coup fortement diminué ou même nul.

Les appareils de numération des leucocytes ne sont d'ailleurs exacts qu'à 400 ou 500 leucocytes près.

Toutes ces considérations nous obligent de faire des réserves en ce qui concerne le premier problème que s'est posé M. Löwit, et qui traite du rapport entre le nombre de leucocytes et le pouvoir bactéricide *in vivo*; non pas que nous mettions en doute la réalité de ce rapport, mais parce que les expériences ci-dessus ne nous semblent pas l'avoir démontré d'une façon péremptoire.

Quant au second problème qui fait le sujet du même travail, et qui touche à la préparation d'un « extrait » leucocytaire, il n'est pas encore définitivement résolu non plus.

Le mode de préparation de cet extrait diffère de celui employé par M. Jacob et de celui de M. Buchner.

Les leucocytes isolés aussi proprement que possible sont triturés avec une poudre fine de verre jusqu'à ce que le mélange ne présente plus à l'examen microscopique des cellules intactes. Ce mélange, additionné de 5 à 10 c. c. d'eau physiologique, est séparé par centrifugation de ses parties solides, et donne un liquide complètement privé d'éléments cellulaires, louche, opalescent, restant trouble même après filtration; ce liquide, d'une réaction faiblement alcaline, contient peu d'albuminoïdes précipitables par la chaleur, donne avec l'acide acétique un précipité floconneux qui se dissout dans l'acide chlorhydrique dilué.

A lui tout seul ou mélangé avec du bouillon ou du sérum inactif, il manifeste un pouvoir bactéricide très net. Mais ce qui distingue sa substance bactéricide des autres, étudiées notamment par Buchner et ses élèves, c'est qu'elle supporte bien une *ébullition pendant cinq minutes*.

En présence de cette action bactéricide ayant lieu en dehors de toute intervention phagocytaire, M. Löwit admet aussi l'hypothèse de la sécrétion leucocytaire, raisonnement qui n'est pas acceptable, comme nous l'avons déjà prouvé plus haut.

Mais chose plus grave, l'extrait leucocytaire de Löwit, ainsi que celui de Jacob, est fort sujet à caution.

Dans un mémoire paru récemment, M. Schattenfroh, à la suite de ses propres expériences, déclare que la substance bactéricide en question, résistant si bien à l'ébullition pendant cinq minutes, provient non des globules blancs, mais de la poudre de verre, ayant servi à la trituration des leucocytes.

Une réponse de Löwit parue ces jours derniers ne nous a pas paru bien convaincante.

Nous laisserons les auteurs élucider ce point litigieux, et nous passerons rapidement en revue le dernier travail de M. Schattenfroh paru dans les *Archiv für Hygiene*.

VIII

Ce mémoire, qui s'occupe du pouvoir bactéricide des leucocytes, est intéressant à deux points de vue. Son grand mérite est d'avoir apporté beaucoup de précision dans les expériences et d'avoir ainsi confirmé les conclusions des travaux antérieurs. Il s'impose à notre attention encore à un autre titre : il marque une étape significative dans l'histoire des idées dites humérales. C'est dans ce travail, fait par un ancien élève de Buchner, que pour la première fois nous voyons des chapitres entiers consacrés à l'étude des phénomènes phagocytaires ; c'est là que nous avons la satisfaction d'enregistrer la déclaration nette que jusqu'ici aucune preuve expérimentale, y compris les faits invoqués par Buchner et Hahn, n'est venue encore justifier le pouvoir sécréteur des leucocytes.

Pour se mettre à l'abri des objections dont étaient passibles les expériences antérieures, Schattenfroh étudie les leucocytes en les plaçant dans un milieu indifférent (solution physiologique), et non pas dans le sérum comme le faisaient ses devanciers ; il traite les leucocytes, dont il se propose d'étudier les propriétés bactéricides, comme s'il s'agissait d'un précipité chimique ordinaire.

Après des centrifugations répétées, suivies de lavages à l'eau physiologique, l'auteur croit avoir des leucocytes purs, c'est-à-dire exempts de toutes substances étrangères ; il s'assure en plus qu'ils ont conservé leurs mouvements amiboïdes.

Remarquons à ce propos que la constatation des mouvements amiboïdes n'est pas encore une garantie sûre que les fonctions des leucocytes soient absolument intactes. Nous serions plutôt porté à croire que des centrifugations et des lavages répétés ne laissent pas les leucocytes indifférents, et ne voudrions pas conclure avec l'auteur que le « chimisme leucocytaire » n'a subi aucune modification ; d'autant plus que l'auteur constate lui-même que, quelque soigneuse que soit la purification, on trouve même dans les dernières eaux de lavage des matières organiques.

Toujours est-il que, par ses nombreuses expériences, Schattenfroh a réussi à démontrer que ce sont les leucocytes qui emmagasinent les substances bactéricides, que ce sont eux qui confèrent au sérum le pouvoir bactéricide.

D'après lui, le passage de ces substances dans le sérum s'effectue

après la mort des leucocytes, qui d'ailleurs peut survenir dans l'organisme même, dans des conditions physiologiques; mais il n'admet point la sécrétion leucocytaire dans le sens voulu par la théorie de son maître, la théorie des alexines.

Schattenfroh prépare aussi un « extrait » des leucocytes en chauffant ces derniers dans la solution physiologique pendant une demi-heure à 60°, ou bien en laissant macérer pendant 2-3 heures les cellules triturées dans la même solution à 37°.

L'extrait ainsi obtenu est indifférent au chauffage à 60° pendant une demi-heure, mais il se détruit à la température de 80-87°.

Tels sont les principaux faits connus au sujet de la propriété bactéricide des leucocytes et de leurs extraits.

IX

Nous voyons donc que si ce problème va en s'éclaircissant de jour en jour au point de vue biologique, on ne peut pas en dire autant de son côté physico-chimique.

La tentative, louable en elle-même, de ramener la question sur le terrain chimique, par la préparation des extraits leucocytaires, a abouti à une confusion telle qu'il devient de plus en plus difficile de s'y orienter.

Ainsi nous voilà déjà en présence de quatre substances bactéricides, toutes différentes les unes des autres, sans compter l'« extrait » de M. Jacob, dont nous ignorons malheureusement la température de destruction :

1° Les alexines de Buchner se détruisent à 55°.

2° L'extrait de Schattenfroh se détruit à 85°.

3° L'extrait de Löwit à l'ébullition pendant cinq minutes.

4° L'extrait de Bail, obtenu par l'action de la leucocidine sur les leucocytes, se détruit à 65°.

Pour peu que d'autres expérimentateurs se mettent à préparer des « extraits », ce qui est inévitable, nous verrons la liste des substances bactéricides s'allonger encore à n'en plus finir.

Faut-il en conclure à la richesse inépuisable des leucocytes en substances bactéricides, ou faut-il incriminer nos procédés defectueux d'extraction.

Malgré l'opinion, émise tout récemment par M. Bail, d'après lequel chacun des extraits constitue une unité bactéricide à caractères propres, nous n'hésitons guère à nous ranger à la seconde hypothèse, et nous admettons même qu'aucun de ces extraits ne représente la véritable substance contenue dans les leucocytes.

On aurait certainement tort de s'imaginer que la matière bactéricide faisant partie du protoplasme leucocytaire soit d'une constitution

chimique aussi simple que le bichlorure de mercure ou le phénol : il serait même surprenant que par des procédés aussi primitifs que ceux employés jusqu'ici, on eût pu extraire du milieu si complexe et délicat qu'est le protoplasma leucocytaire — la matière bactéricide en toute sa pureté et rien qu'elle.

Nous savons combien le leucocyte est sensible aux moindres influences physiques ou chimiques, combien sont multiples les fonctions de cet être si petit, et croire que la trituration grossière avec la poudre de verre ou l'épuisement par le chloroforme permettrait de faire l'analyse fine de ses fonctions est inadmissible.

La matière bactéricide des leucocytes étant certainement d'un ordre de composés tout différent de celui d'un phénol par exemple, il faut commencer par rejeter les méthodes brutales d'extraction qui ne font que compliquer la question. Avant de passer à l'extraction *in vitro*, il faudrait, à notre avis, commencer par faire des études sur des leucocytes vivants, et rechercher comment se comporte leur pouvoir bactéricide vis-à-vis de différents agents physiques et chimiques; et c'est seulement quand nous serons renseignés sur le mode d'action de la température, de la pression, des divers agents chimiques, que nous serons à même de combiner des procédés d'extraction dont toutes les phases nous seront connues d'avance; bref, on saura ce qu'on fait, tandis que maintenant on traite les leucocytes au petit bonheur, sans savoir ce qu'il en résultera.

X

Après avoir insisté si longuement sur le pouvoir bactéricide, il semblera peut-être étrange que nous poussions le scepticisme jusqu'à nous demander si ce pouvoir existe réellement dans le sens que lui attribuent les auteurs; en d'autres termes, s'il existe dans les leucocytes une matière dont la mission essentielle soit de tuer les microbes.

Nous estimons que les auteurs se préoccupent beaucoup trop du pouvoir bactéricide des leucocytes, et laissent pour cela dans l'ombre une propriété infiniment plus importante et d'un ordre beaucoup plus général, qui est leur pouvoir digestif.

C'est le pouvoir de digérer qui est à notre sens le caractère essentiel du leucocyte, le pouvoir de tuer n'est qu'une phase préliminaire nécessaire pour faciliter la digestion, telle l'insalivation qui précède la digestion stomacale.

On a cru pendant longtemps que les leucocytes réagissent seulement vis-à-vis des microbes; l'idée du pouvoir bactéricide était alors toute naturelle; mais maintenant que nous commençons à savoir qu'ils réagissent aussi bien et avec le même effet vis-à-vis des virus non

vivants, n'ayant pas besoin par conséquent d'être préalablement tués, il devient évident que la propriété bactéricide passe au second rang; ce qui reste immuable, ce qui domine dans le leucocyte, c'est qu'il digère; le fait de pouvoir tuer le virus, si important qu'il soit, ne présente qu'un moyen que le leucocyte utilise ou non, suivant les circonstances.

Les expériences de M. Metchnikoff avec la toxine tétanique et d'autres analogues qui sont à l'étude nous le prouvent suffisamment.

Nous croyons donc que le terme « pouvoir bactéricide » ne répond pas à la totalité de faits, et qu'il serait plus juste de lui substituer celui du « pouvoir digestif ».

Cette substitution aurait encore un autre avantage que celui de mieux traduire les faits.

A force de traiter toujours du pouvoir bactéricide, les savants ont été entraînés dans une voie un peu étroite à notre sens.

Prenons par exemple les extraits leucocytaires sur lesquels nous avons si longuement insisté. Quelle que soit leur valeur intrinsèque, toujours est-il que les auteurs ne cherchaient qu'à en déterminer les propriétés bactéricides, et cependant s'ils avaient pensé au pouvoir digestif des leucocytes, ils auraient certainement abordé une foule d'autres problèmes qui se seraient présentés inévitablement à leurs esprits.

Autre exemple : rappelons-nous qu'en se basant sur une parenté fort éloignée de l'acide nucléique et des nucléines avec le contenu leucocytaire, on est allé jusqu'à croire que c'est l'acide nucléique qui est la substance active du leucocyte; et cette hypothèse a été surtout appuyée par ce fait que l'acide nucléique possède des propriétés bactéricides. Si on avait eu l'esprit dirigé vers cette idée que la propriété bactéricide n'est qu'une manifestation secondaire dans la vie du leucocyte, on n'aurait certainement pas cherché si obstinément la matière active des leucocytes parmi les substances purement bactéricides.

Par contre, la notion du pouvoir digestif a l'avantage de nous ouvrir un nouveau champ de recherches, difficiles il est vrai, dans le groupe des diastases digestives dont nous connaissons déjà plusieurs représentants.

Nous croyons donc que pour être sûr de se trouver sur la bonne piste, il serait utile de se pénétrer bien de cette idée que le pouvoir bactéricide n'est qu'une des phases, peut-être multiples, de la digestion intra cellulaire, qui, elle, est véritablement le phénomène dominant dans la vie du leucocyte.

BIBLIOGRAPHIE

- EMMERICH et TSUBOI. — *Centralblatt f. Bacter.*, 1892; xii, pp. 364, 417, 449, 1893; xiii, p. 575.
- BUCHNER. — *Centralbl. f. Bacter.*, 1889; p. 817, 1889; vi, pp. 1 et 561. 1890; viii, p. 63. — *Archiv f. Hygiene*, 1890; x, 1893; xvii. — *Fortschritte der Medizin*, 1892. — *Munch. Mediz. Woch.*, 1891; 1894.
- FODOR. — *Deutsche mediz. Wochenschr.*, 1887.
- NUTTALL. — *Zeitschr. f. Hygiene*, 1888.
- BEHRING. — *Centralblatt f. klin. Mediz.*, 1888; n° 38.
- FLUGGE. — *Zeitschr. f. Hygiene*, 1888, p. 223.
- BASTIN. — *La Cellule*, 1892.
- DENYS et KAIDIN. — *Ibidem*, 1893.
- HAVET. — *Ibidem*, 1893.
- VAUGHAN. — *The medical news*, 1893.
- HAHN. — *Archiv f. Hygiene*, 1893; xxv; p. 138. — *Berlin klinische Woch.* 1896; p. 869.
- SCHATTENFROH. — *Munchener mediz. Woch.*, 1897; nos 1 et 16. — *Archiv für Hygiene*, 1897.
- LOWIT. — *Beitrage zur pathol. Anatom. u allgemein. Patholog.*, 1897, p. 172. — *Centralblatt f. Bacteriol.*, 1898, p. 1025.
- JACOB. — *Zeitschr. für klinische Mediz.*, 1897, p. 466.
- BAIL. — *Archiv. für Hygiene*, xxx; xxxii; *Berl. klin Woch.*, 1897, n° 41; 1898, n° 22.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie E. Charaire.



